

Aus der

Klinik für Urologie und Kinderurologie

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Rainer Hofmann

In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg
GmbH, Standort Marburg



**Evaluierung von quervernetztem nicht-isomerisierten
carboxyterminalen Telozeptid des
Kollagens Typ I ($\alpha\alpha$ -CTX) als neuen Marker des
Knochenstoffwechsels bei Patienten mit lokalisiertem,
metastasiertem und hormonrefraktärem Prostatakarzinom**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Reinhold Julian Christoph Wagner

aus Bad Tölz

Marburg 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am: 11.12.2009

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Rothmund

Referent:: PD Dr. med. Axel Hegele

1. Korreferent:: Prof. Dr. med. Uta-Maria Bauer

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
1. Das Prostatakarzinom	1
1.1. Epidemiologie.....	1
1.2. Ätiologie.....	2
1.3. Pathologie und Stadieneinteilung.....	4
1.3.1. Histologische Klassifikation.....	4
1.3.2. Histologisches Grading.....	6
1.3.3. Potentiell präkanzeröse Veränderungen.....	9
1.3.4. TNM-Klassifikation.....	11
1.4. Diagnostik und Früherkennung.....	13
1.4.1. Symptome.....	13
1.4.2. Digital-rektale Untersuchung.....	14
1.4.3. PSA-Wert.....	15
1.4.4. Transrektaler Ultraschall.....	18
1.4.5. Prostatabiopsie.....	19
1.4.6. Prätherapeutisches Staging.....	20
1.5. Therapie.....	23
1.5.1. Lokalisiertes Prostatakarzinom.....	23
1.5.2. Fortgeschrittenes Prostatakarzinom.....	26
1.6. Metastasierung.....	29
1.7. Biochemische Parameter des Knochenstoffwechsels.....	30
1.7.1 Alkalische Phosphatase.....	32

1.7.2. Quervernetztes nicht-isomerisiertes carboxyterminales Telozeptid des Kollagens Typ I ($\alpha\alpha$ -CTX).....	32
1.8. Zielsetzung der Studie.....	36
II. Materialien und Methoden.....	37
2.1. Patienten und Studiendesign.....	37
2.2. Bestimmung der biochemischen Marker.....	38
2.3. Statistische Auswertung.....	40
III. Ergebnisse.....	41
3.1. Patientenkollektiv der Querschnittstudie.....	41
3.2. Auswertung.....	42
3.3. Patientenkollektiv der Longitudinalstudie.....	45
3.4. Auswertung.....	47
IV. Diskussion.....	51
V. Zusammenfassung/Summary.....	61
VI. Literaturverzeichnis.....	65
VII. Abbildungsverzeichnis.....	82
VIII. Danksagungen.....	83

Abkürzungsverzeichnis

$\alpha\alpha$ -CTX	quervernetztes nicht-isomerisiertes carboxyterminales Telopeptid des Typ I Kollagens
Abb.	Abbildung
ACT	alpha1-Antichymotrypsin
AHH	Atypische adenomatöse Hyperplasie
bALP	Knochenspezifische alkalische Phosphatase (engl. bone specific alkaline phosphatase)
BM	Knochenmetastasen (engl. bone metastases)
BMPs	bone morphogenetic proteins
BPH	benigne Prostatahyperplasie
BSP	bone sialoprotein
CT	Computertomographie
DHT	Dihydrotestosteron
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRU	Digital-rektale Untersuchung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
Gy	Gray
HDR	high-dose-rate
HRPCA	Hormonrefraktäres Prostatakarzinom
i.v.	intravenös
IGF	insulin-like-growth-factor
IL	Interleukin
LDR	low-dose-rate
LH-RH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
MHz	Megahertz
MMP	Matrix-Metalloprotease
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
OPG	Osteoprotegerin
PCA	Prostatakarzinom
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PTHrP	Parathormon-ähnliches Peptid (engl. parathyroid hormone related peptide)
RANKL	receptor activator of nuclear factor- κ B ligand
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
tALP	totale alkalische Phosphatase
TNF	Tumornekrosefaktor
TNM	Tumor Lymphknoten Metastasen (engl. Tumor Node Metastases)
TRUS	Transrektaler Ultraschall
WHO	World Health Organisation

I. Einleitung

1. Das Prostatakarzinom

1.1. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist in den westlichen Industrienationen mittlerweile, noch vor dem Bronchialkarzinom, das häufigste Karzinom bei Männern (siehe Abb. 1) [Parkin DM et al. 2005].

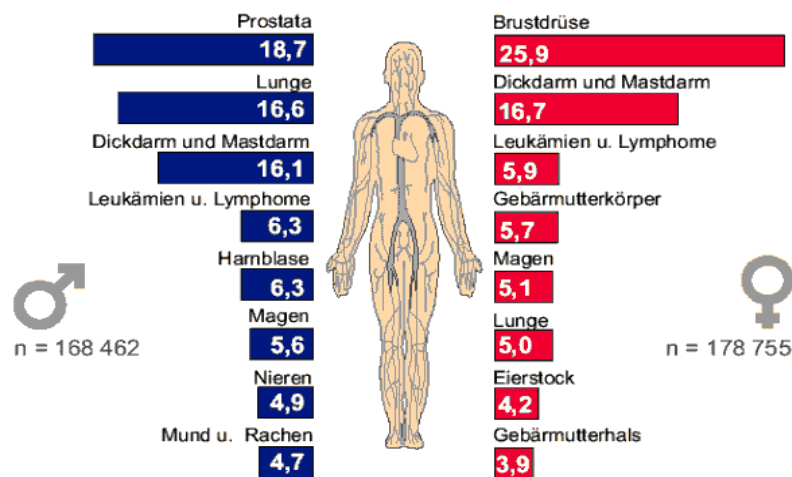


Abb. 1: Prozentuale Anteile der häufigsten Krebsformen an der Gesamtzahl der Neuerkrankungsfälle in Deutschland 1998 (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland 2002)

In der Europäischen Union liegt die Inzidenz des Prostatakarzinoms etwa bei 79/100.000 Männern pro Jahr und die Mortalität bei 31/100.000 Männern pro Jahr. Das mittlere Alter bei der Diagnose beträgt 71 Jahre [Kataja VV et al. 2005]. In der Bundesrepublik Deutschland wird ein Prostatakarzinom jährlich bei über 40.000 Männern diagnostiziert. Über 10.000 versterben daran, wobei 96% der Verstorbenen älter als 60 Jahre sind (Rohde V et al. 2000, Robert-Koch-Institut).

Eine Besonderheit des Prostatakarzinoms ist der latente Tumor, der zeitlebens nicht klinisch manifest wurde und häufig als Zufallsbefund bei

Obduktionen von Männern gefunden wird, die an anderen Erkrankungen verstorben sind. Bei 50-Jährigen liegt die Rate bei 10% und steigt bei 80-Jährigen auf bis zu 70% [Sheldon CA et al. 1980]. Betrachtet man die Inzidenzraten des Prostatakarzinoms, ergeben sich ethnische und regionale Unterschiede. So erkrankten zum Beispiel Afrikaner und Afro-Amerikaner aus Nordamerika 30-mal häufiger als asiatische Männer [Landis SH et al. 1998].

Bemerkenswert ist auch die Tatsache, dass bei Einwanderern aus Regionen mit einer niedrigen Prostatakarzinom-Inzidenz in Regionen mit erhöhtem Risiko, die Erkrankungswahrscheinlichkeit ansteigt [Lee J et al. 2007]. Dieses Phänomen ist höchstwahrscheinlich auf unterschiedliche sozioökonomische Faktoren zurückzuführen.

In Deutschland hat sich gezeigt, dass die Inzidenz des Prostatakarzinoms in den letzten Jahren stark zugenommen hat, was jedoch vor allem der steigenden Lebenserwartung und der zunehmend praktizierten Früherkennung zuzurechnen ist. Beispielsweise erkrankten im Zeitraum 1987-1989 im Tumorzentrum München 50,5 Männer/100.000 Einwohner an einem Prostatakarzinom, hingegen waren es in den Jahren 1996-1998 schon 100,9 Neuerkrankungen [Schmidt M et al. 2000, Tumorregister München].

Da die Lebenserwartung in den Industrienationen stetig ansteigt, wird das Prostatakarzinom, als maligner Tumor des höheren Lebensalters, noch stärker an medizinischer Bedeutung gewinnen und stellt sowohl für den Arzt als auch den Patienten eine medizinische sowie ökonomische Herausforderung dar.

1.2. Ätiologie

Die kausale Pathogenese des Prostatakarzinoms ist bis dato weitgehend ungeklärt. Es werden neben den bereits erwähnten ethnographischen noch viele weitere Ursachen diskutiert. Hierbei kommen vor allem diätische Ursachen in Betracht. Giovannucci und Mitarbeiter fanden heraus, dass eine fettreiche (insbesondere ein hoher Anteil an tierischen Fettsäuren) und faserarme Ernährung einen Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms darstellt [Giovannucci et al. 1993].

Hingegen existieren zahlreiche Hinweise auf präventive Einflüsse von phytoöstrogenhaltigen Nahrungsmitteln, wie Soja [Pollard M et al. 2006], Gemüse und Getreideprodukten [Divisi D et al. 2006]. Ferner wird dem regelmäßigen Verzehr von Tomaten beziehungsweise Tomatenprodukten ein hoher vorbeugender Wert zugewiesen. Das darin enthaltene Lycopin zeigt eine hohe antioxidative und DNA-schützende Wirkung [Ellinger S et al. 2006]. Schlussendlich lassen sich jedoch diese Hypothesen, trotz einer Vielzahl von Studien, die einen präventiven Zusammenhang zwischen Ernährung und der Entstehung von Prostatakarzinomen postulieren, bislang nicht eindeutig beweisen.

In Studien, die das Körpergewicht als Einflussfaktor untersuchen, zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse. Lee und Mitarbeiter fanden keine Korrelation zum Prostatakarzinomrisiko [Lee IM et al. 2001], hingegen postulierten Gronberg und Mitarbeiter ein erhöhtes Risiko bei Adipositas [Gronberg H et al. 1996].

Darüberhinaus werden oftmals genetische Ursachen angeführt. In den meisten Fällen tritt das Prostatakarzinom sporadisch auf, jedoch wird zunehmend eine familiäre Häufung beschrieben. Es hat sich gezeigt, dass die genetische Disposition ein wichtiger Risikofaktor ist, insbesondere wenn die Erkrankung bei einem Verwandten ersten Grades vor dem 65. Lebensjahr diagnostiziert wurde [Valeri A et al. 2002].

Bereits 1982 wurde herausgefunden, dass Brüder von Patienten, die schon vor dem 62. Lebensjahr ein Prostatakarzinom entwickeln, ein vierfach höheres Prostatakarzinom-Risiko aufweisen als Männer aus der Allgemeinbevölkerung [Meikle et Stanish 1982]. Die Hypothese, eine Vasektomie könnte ein weiterer möglicher pathogenetischer Faktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms sein, konnte bisher nicht bestätigt werden [Goldacre MJ et al. 2005; Cox B et al. 2002].

Aktuell wird diskutiert, ob eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus, der Zervixkarzinome und anogenitale Malignome verursacht, eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Prostatakarzinoms spielen könnte [Al-Maghrabi JA 2007, Juárez-Albarrán AC et Juárez-Gámez CA 2008]. Die Datenlage ist hier allerdings nicht eindeutig und es bleibt weiterführenden Studien überlassen, den Zusammenhang zwischen humanen Papillomaviren und Prostatakarzinomentstehung aufzuklären.

1.3. Pathologie und Stadieneinteilung

Folgende Manifestationsformen des Prostatakarzinoms lassen sich unterscheiden [Altwein et Rübben 1991]:

- 1) Das *klinisch manifeste Prostatakarzinom* wird durch eine digital-rektale Untersuchung und/oder mit Hilfe eines transrektalen Sonogramms entdeckt. Die Diagnose wird histologisch bestätigt. Symptome oder Metastasen können bereits vorhanden sein.
- 2) Das *latente Prostatakarzinom* wird nach Lebzeiten im Rahmen einer autoptischen Untersuchung entdeckt. Es verursacht keine Symptome und zeigt eine nur sehr geringe Wachstumstendenz.
- 3) Das *inzidente Prostatakarzinom* wird beispielsweise zufällig im Operationspräparat einer vermeintlichen benignen Prostatahyperplasie entdeckt. Der Tumor kann digital-rektal nicht getastet werden und wächst eher lokal, in seltenen Fällen können schon Metastasen vorliegen.
- 4) Das *okkulte Prostatakarzinom* wird primär durch klinische Symptome bereits vorhandener Metastasen auffällig. Hierbei lässt sich auch kein pathologischer rektaler Palpationsbefund erheben.

1.3.1. Histologische Klassifikation

Die histologische Einteilung des Prostatakarzinoms richtet sich vorrangig nach der Tumorarchitektur. Die ursprüngliche Klassifikation wurde 1976 von Dhom eingeführt und durch die WHO auf einer Konsensuskonferenz durch weitere, seltenere histologische Typen ergänzt [Dhom G 1976; Denis L et al. 1995].

1) Karzinome mit uniformen Muster:

- a) Hochdifferenziertes Adenokarzinom
- b) Wenig differenziertes Adenokarzinom
- c) Kribriiformes Karzinom
- d) Undifferenziertes solides Karzinom

2) Karzinome mit pluriformen Muster:

- a) Hoch und wenig differenziertes Adenokarzinom
- b) Kribriiformes und solides Karzinom
- c) Kribriiforme Muster in anderen Typen
- d) Andere Kombinationen (Karzinome mit mehr als zwei Mustern)

3) Seltene Formen:

- a) Duktales Adenokarzinom
- b) Muzinöses Adenokarzinom
- c) Azinäres Adenokarzinom
- d) Transitionalzellkarzinom
- e) Plattenepithelkarzinom
- f) Neuroendokriner Tumor
- g) Kleinzelliges anaplastisches Karzinom
- h) Undifferenziertes Karzinom

Circa 98% aller Prostatakarzinome sind Adenokarzinome, die vom Azinusepithel und den terminalen Drüsenausführungsgängen ausgehen. Als Teilkomponente kann man neben den eosinophilen, hellen und dunklen Zellen auch noch neuroendokrine Zellen nachweisen, die gelegentlich paraneoplastische Symptome verursachen können [Ito H et al. 2000]. Neuroendokrine Tumore sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert [Mauri D et al. 2005].

1.3.2. Histologisches Grading

Beim Grading stehen die zytologischen Veränderungen, wie die drüsige Ausdifferenzierung und der Kernaplasiegrad, als Parameter im Vordergrund. Hierdurch wird der Malignitätsgrad festgelegt und das biologische Verhalten des Tumors charakterisiert. Zudem können Aussagen über die Prognose getroffen werden.

Es werden drei gebräuchliche Grading-Systeme unterschieden:

1) Einteilungen gemäß den Empfehlungen des Pathologisch-Urologischen Arbeitskreises Prostatakarzinom

Darin werden zytologische Gesichtspunkte, wie beispielsweise die Kerngröße, die Nukleolengrößenvariabilität, die Kern-Plasma-Relationen oder die Chromatinverteilung und strukturelle Kriterien (z.B. solide, drüsige Anteile) in einer Punkteskala berücksichtigt. Aus der Beurteilung dieser Kriterien wird das Prostatakarzinom einem bestimmten Malignitätsgrad (Gla-GIIIb) zugeordnet [Hepap B et al. 1985].

2) Grading nach Gleason [Gleason DF 1966]

Der Gleason-Score berücksichtigt den Grad der Entdifferenzierung und beurteilt die unterschiedlichen strukturellen Karzinommuster. Die Skalierung reicht von 1 bis 5, wobei der Grad 5 das höchste Ausmaß der Entdifferenzierung beschreibt (siehe Abb. 2).

Der Gleason-Score wird aufgrund der Heterogenität des histologischen Wachstumsbilds in zwei Muster unterteilt.

Die Grade der Tumorabschnitte mit der höchsten und der zweithäufigsten Differenzierungsrate werden addiert und beispielsweise wie folgt angegeben: Gleason 3 + 4 = Score 7.

Heutzutage orientiert man sich weltweit hauptsächlich am Gleason Score, weil er zusätzlich eine wichtige Hilfestellung für die Therapieentscheidung und für die Einschätzung der Prognose liefert [Humphrey PA 2004].

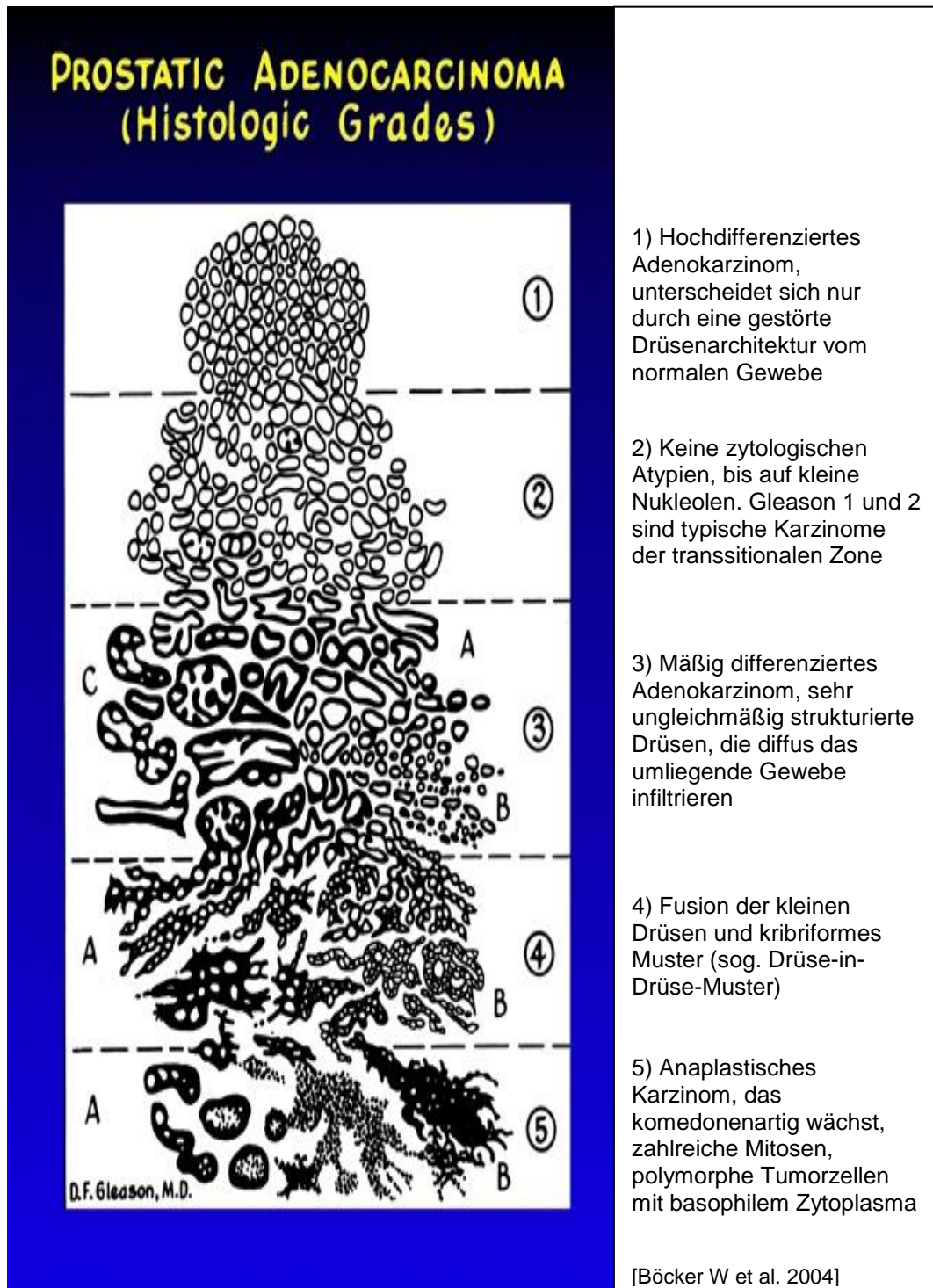


Abb. 2: Die fünf Wachstumsmuster des Adenokarzinoms der Prostata nach dem Gleason-Score (Bonkhoff H et Meyer-Hauser U: Referenzzentrum für Prostata- und Uropathologie)

3) Grading des Prostatakarzinoms nach WHO [Mostofi FK et al. 1976]

Die Karzinome lassen sich in drei verschiedene Grade einteilen. Dabei werden die drüsige Differenzierung und die Kernaplasie berücksichtigt.

Grad 1: Hochdifferenziertes Karzinom mit geringen Kernatypien

Grad 2: Mäßigdifferenziertes Karzinom mit mittelgradigen Kernatypien

Grad 3: Geringdifferenziertes Karzinom mit hochgradiger Kernaplasie,
keine Drüsenstruktur mehr erkennbar

Hinsichtlich der Prognose korrelieren alle drei Grading-Systeme, wobei die Einteilung nach Gleason die weiteste Verbreitung aufweist (siehe Abb. 3) [Helpap B 1998].

Gleason-Score	Pathol. Urolog. AK	WHO	Prognose
2	G Ia	Grad 1	günstig
3,4	G Ib		
5,6	G IIa	Grad 2	
7	G IIb	Grad 3	ungünstig
8,9	G IIIa		
10	G IIIb		

Abb. 3: Gegenüberstellung der verschiedenen Grading-Systeme (Helpap B 1998)

1.3.3. Potentielle präkanzeröse Veränderungen

Zu den Präkanzerosen zählen nach heutigem Stand die atypische adenomatöse Hyperplasie (AHH) und die prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN). Es ist jedoch noch unklar, ob sie als obligate Präkanzerosen anzusehen sind.

Die AHH findet sich in den zentralen Abschnitten der Prostata (Transitionalzone). Es wird vermutet, dass es sich hierbei um eine Zwischenstufe zum hochdifferenzierten Karzinom oder sogar um eine Vorstufe zum Transitionalzellkarzinom handelt [Bostwick DG 1996]. Das prämaligne Potential ist zurzeit noch ungeklärt, erreicht aber nicht die klinische Relevanz der High-grade-PIN-Läsionen [Grignon et Sakr 1996]. Die Diagnose einer AHH erfordert somit nicht zwingend weitere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen, sollte aber klinisch engmaschig überwacht werden.

Bei der PIN handelt es sich um dysplastische Veränderungen des sekretorischen Epithels in Gangstrukturen und Drüsen der Prostata. Die Zellen entsprechen denen eines hochdifferenzierten Karzinoms, mit dem Unterschied, dass die Zellen nur intraazinär liegen und die Basalzellschicht erhalten ist. Prädilektionsstellen befinden sich wie beim Prostatakarzinom häufig in der dorsoperipheren Zone. Nach der American Cancer Society kann man zwei Grade unterscheiden: Low-grade- und High-grade-PIN [Drago JR et al. 1987].

Die Prostatabiopsie (siehe Kapitel 1.4.5) gilt als einzige Methode die PIN eindeutig zu diagnostizieren, da sie mit diagnostischen Mitteln nicht nachweisbar ist. Hinsichtlich der klinischen Relevanz der Low-grade-PIN herrscht geteilte Meinung.

Goeman und Mitarbeiter stellten heraus, dass das Risiko ein Prostatakarzinom zu detektieren, bei Patienten mit initialer Low-grade-PIN bei einer erneuten Stanzbiopsie 30% beträgt. Somit könnten auch für Low-grade-PIN-Patienten intensive Nachkontrollen einen Benefit darstellen [Goeman L et al. 2003]. Eine weitere prospektive Studie postulierte hingegen, dass lediglich das High-grade-PIN eine signifikante Rolle in der Entstehung eines Prostatakarzinoms einnimmt [Meyer F et al. 2006].

Wird daraufhin eine High-grade-PIN im Prostatagewebe identifiziert, kann in einer Rebiopsie in bis zu 80% der Fälle ein Prostatakarzinom entdeckt werden [Schoenfeld L et al. 2007]. Aufgrund dieser hohen Koinzidenz ist es grundsätzlich erforderlich, das gesamte Biopsiematerial nochmals patho-histologisch aufzuarbeiten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die PIN vorrangig eine diagnostische Bedeutung besitzt, aber sich daraus derzeit nicht obligat eine therapeutische Konsequenz ergibt. Dennoch sollten Patienten dieses Risikokollektivs engmaschig nachkontrolliert werden.

1.3.4. TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation ist eine weit verbreitete Tumorstadieneinteilung, die die Ausdehnung eines Tumors nach folgenden Kriterien beschreibt: Größe und örtliche Ausdehnung des Primärtumors (T) (siehe Abb. 4), das Fehlen oder Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N) und Fernmetastasen (M) (siehe Tabelle 1).

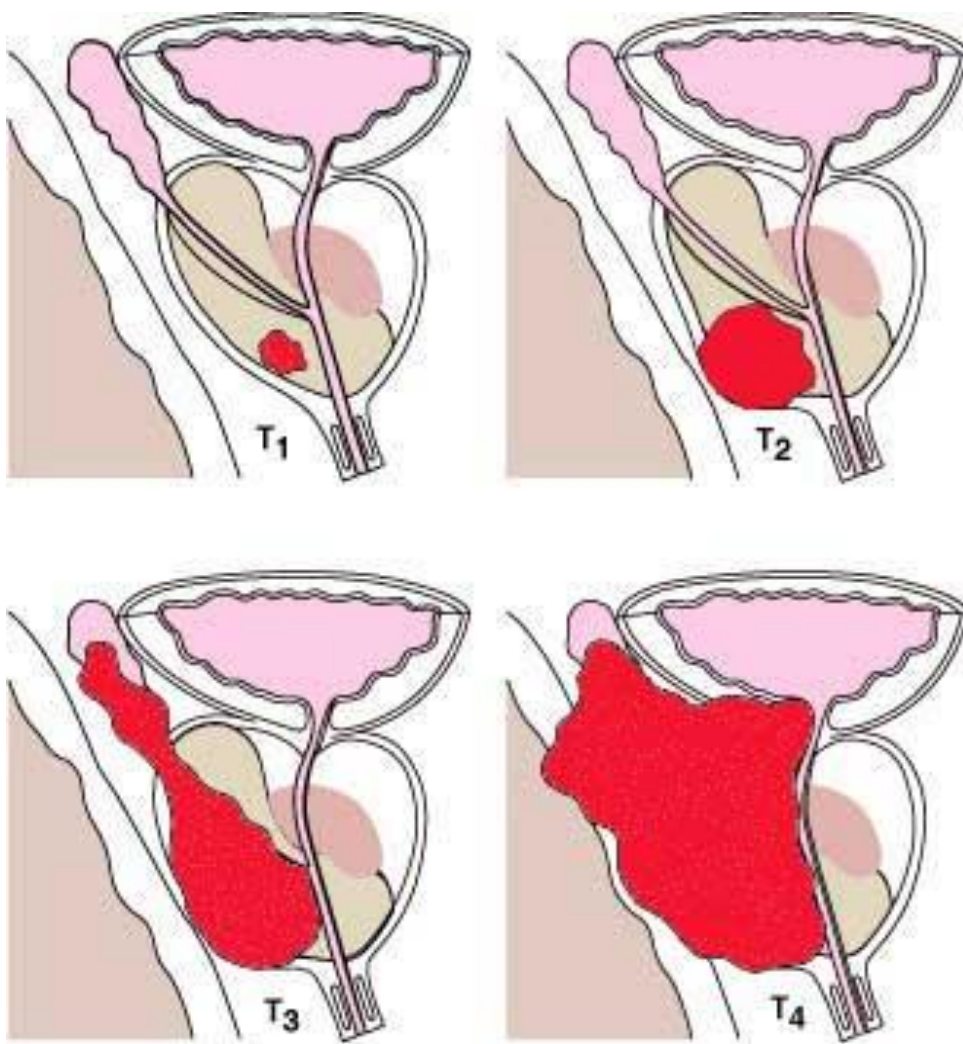


Abb. 4: Tumor-Stadien des Prostatakarzinoms nach TNM-Klassifikation
(Departement of urology, Addenbrooke's hospital, Cambridge 2007)

Tabelle 1: Aktuelle TNM-Klassifikation [Sobin LH et Wittekind C 2002]

T Primärtumor	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch inapparenter Tumor, der weder tastbar noch mit radiologischen Verfahren sichtbar zu machen ist
T1a	Zufälliger histologischer Befund (Inzidentes Karzinom) in \leq 5% des resezierten Gewebes
T1b	Zufälliger histologischer Befund in \geq 5% des Resektats
T1c	Tumor mittels Nadelbiopsie diagnostiziert
T2	Tumor begrenzt auf die Prostata
T2a	Tumor erfasst einen Seitenlappen mit weniger als 50%
T2b	Tumor erfasst einen Seitenlappen mit mehr als 50%
T2c	Tumor erfasst beide Seitenlappen
T3	Tumor breitet sich kapselüberschreitend im Gewebe aus
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder befällt andere Strukturen als die Samenblasen
N Regionäre Lymphknoten	
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionärer Lymphknotenbefall
M Fernmetastasen	
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden
M1a	Extraregionärer Lymphknotenbefall
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Andere Lokalisation(en)

1.4. Diagnostik und Früherkennung (Staging)

1.4.1. Symptome

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom verursacht im Frühstadium in der Regel keine Symptome, da es in einem Großteil der Fälle dorsoperipher wächst und die Miktion nicht beeinträchtigt. Werden die periurethralen Prostataanteile durch ein lokal fortgeschrittenes Wachstum befallen, können obstruktive Miktionsbeschwerden auftreten, die zusätzlich zur erektilen Dysfunktion als Symptome im Vordergrund stehen [Bestmann B et al. 2007].

In lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinomen werden Manifestationen wie Beckenschmerzen, Knochenschmerzen, Hämospemie und Harnstauungsnieren mit Übergang in ein postrenales Nierenversagen beschrieben. Vor allem Patienten mit Knochenmetastasen erleiden weitere Symptome wie Hyperkalzämie, Rückenmarkskompressionen und pathologische Frakturen, die mit einer erheblichen Verringerung der Lebensqualität und der Prognose einhergehen [Coleman RE 2006].

Aufgrund der Tatsache, dass das Prostatakarzinom in lokal begrenzten Frühstadien kurativ behandelbar ist, spielt die Früherkennung vor dem Auftreten klinischer Symptome eine entscheidende Rolle. Diese gesetzlich verankerte Untersuchung zur Krebsfrüherkennung wird ab dem 45. Lebensjahr (bei familiärem Risiko ab dem 40. Lebensjahr) empfohlen und beinhaltet die Anamnese und die digital-rektale Untersuchung. Zudem sollte sie durch eine Bestimmung des PSA-Wertes ergänzt werden, die hingegen bei unauffälliger Tastuntersuchung nicht in die Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung fällt. Für die Kosten dieser sogenannten IGeL-Leistung (individuelle Gesundheitsleistung) muss der Patient selbst aufkommen.

Die jährliche Vorsorgeuntersuchung wird in Deutschland jedoch nur von 25,4% der Männer ab dem 45. Lebensjahr in Anspruch genommen [Sieverding M et al. 2008]. Im Rahmen der Früherkennung besteht hier die zwingende Notwendigkeit das öffentliche Bewusstsein für das Prostatakarzinom weiter zu sensitivieren.

1.4.2. Digital-rektale Untersuchung

Die digital-rektale Palpation bildet neben der Anamnese eine bedeutende diagnostische Maßnahme zur Früherkennung des Prostatakarzinoms, da viele Tumore bevorzugt im dorsalen, zum Rektum hin gelegenen Prostatagewebe ihren Ursprung nehmen. Die Prostata hat normalerweise ein Gesamtvolumen von ungefähr 20-25 cm³ und wird in Steinschnittlage, beim seitlich gelagerten oder vorne über gebeugten Patienten abgetastet. Beurteilt werden Größe, Beschaffenheit und Abgrenzbarkeit des Gewebes. Dabei wird besonders auf harte und knotige Veränderungen der Konsistenz geachtet, die auf einen malignen Prozess hinweisen können. Differentialdiagnostisch müssen beim Tasten weitere Erkrankungen wie Prostatazysten, chronische Entzündungen, Tuberkulose oder Prostatainfarkte in Betracht gezogen werden [Hautmann R et al. 2006].

Problematisch ist, dass bei der rektalen Tastuntersuchung die Erfahrung des Arztes eine große Rolle spielt und die Einschätzung des klinischen Befundes sehr subjektiv ist. Diese Diagnostik liefert also zunächst einmal eine Verdachtsdiagnose, birgt aber die Gefahr, dass die regionale Tumorausdehnung unterschätzt wird.

Ein negativer Befund mittels digital-rektaler Untersuchung schließt ein Prostatakarzinom keinesfalls aus, da beispielsweise sehr kleine Karzinome und solche in der Transitionalzone sehr schwer oder gar nicht zu erfassen sind.

Der positiv prädiktive Wert, bei verdächtiger Tastuntersuchung ein Prostatakarzinom zu diagnostizieren, unterliegt einer erheblichen Schwankungsbreite von 14 bis 81% [Issa MM et al. 2006]. Weiterhin wird bei den tastbaren Prostatakarzinomen häufiger ein fortgeschrittenes Stadium diagnostiziert [Gosselaar C et al. 2007]. Die präoperative Spezifität für die Diagnose eines lokalisierten Prostatakarzinoms mit digital-rektaler Untersuchung wird laut einer Studie von Partin und Mitarbeiter mit 81% und die Sensitivität mit 52% angegeben [Partin AW et al. 1993].

Diese Ergebnisse weichen jedoch von anderen Studien erheblich ab. So liegt zum Beispiel in einer koreanischen Studie die Sensitivität der digital-

rektalen Untersuchung bei 68,4% und die Spezifität bei 71,5% [Song JM et al. 2005].

Entscheidend für eine umfassende Früherkennung und Diagnosestellung ist, dass noch weitere Untersuchungsmethoden wie der transrektale Ultraschall, die PSA-Wert-Bestimmung und die Biopsie herangezogen werden, die die digital-rektale Untersuchung als eine wichtige diagnostische Säule ergänzen.

1.4.3. Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Das PSA ist eine Glykoprotein-Serin-Protease und wird ausschließlich in den Drüsenzellen der Prostata gebildet. Es wurde erstmals 1979 isoliert. Seine Hauptaufgabe besteht darin, das Ejakulat zu verflüssigen, weil es sonst koagulieren würde. Die PSA-Konzentration im Seminalplasma ist bis zu 1000-mal höher als im Serum [Luboldt HJ et. Rübber H 2000].

Im Serum indessen ist sie normalerweise gering und zirkuliert an Antiproteasen gebunden oder in freier Form. Der Hauptteil des mit Radioimmunoassays messbaren PSA liegt im Komplex mit alpha1-Antichymotrypsin (ACT) vor, wohingegen die ungebundene und enzymatisch inaktive Form lediglich einen kleinen Teil davon ausmacht [Zho L et al. 2003].

Nachdem es sich beim PSA-Wert um einen gewebespezifischen und nicht um einen karzinomspezifischen Prostatamarker handelt, beobachtet man PSA-Anstiege bei Vorliegen einer Prostatitis, einer benignen Prostatahyperplasie (BPH), wie auch bei einem Karzinom. Seine Spezifität ist daher im Allgemeinen recht gering [Stachon A 2005]. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass es auch iatrogen zu einer PSA-Erhöhung kommen kann, beispielsweise nach einer Prostatabiopsie oder einer digital-rektalen Untersuchung.

Für die Diagnostik ist zudem problematisch, dass die Prävalenz der BPH und des Prostatakarzinoms vor allem bei älteren Männern besonders hoch ist und beide Erkrankungen auch gehäuft zusammen auftreten. Die große Anzahl an unterschiedlichen, kommerziell erwerblichen Mess-Kits sorgt bei der Festlegung der PSA-Grenzwerte für Verwirrung.

Trotzdem gilt für 2/3 der erhältlichen PSA-Assay-Kits ein Spiegel von 4 ng/ml als kritisches Limit [Desfemmes FR et al. 2008].

Der positiv prädiktive Vorhersagewert für PSA-Werte zwischen 4 und 10 ng/ml wird mit 20,6% angegeben, und steigt für Spiegel von 10 bis 20 ng/ml auf 32,7% an [Vukotic V et al. 2005]. Bei 20% der Prostatakarzinompatienten liegt der Gesamt-PSA-Wert unter dem Limit von 4 ng/ml (häufig lokalisierte Tumorstadien), weitere 20% haben Werte zwischen 4 und 10 ng/ml und die restlichen 60% der untersuchten Männer weisen Marker über 10 ng/ml auf. Da bei Patienten mit BPH nur bei etwa 10-15% der Fälle PSA-Werte von über 10 ng/ml vorliegen, geht man davon aus, dass sich die Kollektive bei Werten unter 10-15 ng/ml stark überschneiden [Reiter W et al. 2000]. Der absolute PSA-Wert erlaubt folglich keine Differenzierung zwischen BPH und Prostatakarzinom.

Um dieses Spezifitäts-Problem zu bewältigen, wurde 1992 die PSA-Dichte eingeführt. Sie wird als Quotient PSA/Volumen der Prostata definiert und mit Hilfe des transrektalen Ultraschalls (TRUS) oder MRT bestimmt.

So versucht man zwischen karzinom- und hyperplasiebedingten PSA-Anstiegen zu unterscheiden. Die PSA-Dichte ist bei Männern mit einem Prostatakarzinom häufig erhöht. Wird bei Patienten mit einem Gesamt-PSA-Wert zwischen 4 und 10 ng/ml, ein Quotient $\geq 0,15$ gemessen, stellt sich die Indikation für eine bioptische Abklärung. Damit scheint es möglich, die Rate an vermeidbaren Prostatabiopsien zu reduzieren [Mueller-Lisse UG et al. 2002]. Kundu und Mitarbeiter zeigten, dass die PSA-Dichte auch eine Hilfestellung für die Einschätzung der Aggressivität des Prostatakarzinoms geben könnte [Kundu SD et al. 2007]. Trotzdem wird die Bestimmung der PSA-Dichte kritisch diskutiert [Pollach A et al. 1996].

Ein zusätzlicher Ansatz die Spezifität des PSA-Wertes zu verbessern, ist die Bestimmung der PSA-Anstiegsrate oder PSA-Velocity. Es konnte gezeigt werden, dass bei vielen Prostatakarzinom-Patienten ein Anstieg der PSA-Serumkonzentration über 0,75 ng/ml pro Jahr festzustellen ist, verglichen mit Patienten mit einer benignen Prostataerkrankung [Hautmann R et Hulan H 2006]. Außerdem wird erwartet, dass bei Männern mit Prostatakarzinom, deren PSA-Werte um mehr als 2 ng/ml pro Jahr ansteigen, das Risiko höher ist, daran zu versterben

[Grammaticos P 2004]. Dennoch sind, aufgrund der teilweise erheblichen Schwankungen der verschiedenen PSA-Testverfahren, die Unterschiede oft nicht sehr aussagekräftig. Daher sollten die PSA-Konzentrationen als Verlaufsparemeter möglichst mit demselben Test über längere Zeit gemessen werden, um einen schnellen PSA-Anstieg rasch und zuverlässig zu detektieren [Connolly D et al. 2006].

Alterskorrigierte Normwerte haben sich in der Diagnostik als nicht hilfreich herausgestellt, da die PSA-Verteilung keine altersabhängigen Schwankungen aufweist. Weiterhin werden entsprechend des vorgegebenen Wertes von 6,5 ng/ml, in der Altersgruppe von 70 bis 75 Jahren, 40% der Karzinome bei unauffälliger digital-rektaler Untersuchung nicht entdeckt [Leitlinie PSA-Bestimmung, 2002].

Die Bestimmung der molekularen Fraktionen der Gesamt-PSA-Konzentration stellte einen beachtlichen Fortschritt in der Früherkennung des Prostatakarzinoms dar. Es ist bekannt, dass das Verhältnis aus ungebundenen (freien) PSA zum Gesamt-PSA bei Patienten mit Prostatakarzinom erniedrigt ist [Hara N et al. 2006]. Hingegen weisen Patienten mit BPH häufig einen erhöhten Quotienten auf. Die Relation wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{Freies PSA (ng/ml) / Gesamt PSA (ng/ml) } \times 100\%.$$

Über den optimalen Schwellenwert findet man in der Literatur stark abweichende Angaben von 10 bis 33%. Der PSA-Wertebereich, bei dem eine Erhöhung der Spezifität erreicht wird, rangiert zwischen 2,6 und 30 ng/ml. Ab einem Schwellenwert von 15% können manchmal bis zu 30% der Stanzbiopsien eingespart werden, wobei aber 15 bis 20% der Karzinome ohne Tastbefund mit einem PSA-Wert zwischen 4 und 10 ng/ml übersehen werden [Leitlinie PSA-Bestimmung, 2002]

Zusammenfassend kann man sagen, dass die alleinige PSA-Bestimmung ebenfalls für die präventive Diagnostik ungeeignet ist, jedoch unter Einbeziehung der digital-rektalen Untersuchung und des TRUS, hinsichtlich des Screenings, einen wichtigen Tumormarker darstellt.

Eine bedeutende Funktion hat das PSA auch in der Tumornachsorge, denn es dient als Kenngröße der Verlaufsbeobachtung und des Therapieerfolgs. Postoperative PSA-Anstiege können auf Lokalrezidive und/oder Metastasen hinweisen [Nasr R et al. 2001, Moul JW 2000].

1.4.4. Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Die ersten sonographischen endorektalen Untersuchungen der Prostata wurden bereits 1968 beschrieben [Watanabe H et al. 1968].

Dabei wird ein Schallkopf (heutzutage 7,5 MHz) rektal eingeführt und die Prostata sagittal und transversal inspiziert. Es werden vor allem Echomuster und Volumen beurteilt. Typischerweise erscheint das Prostatakarzinom als echoarmer Knoten in der Peripherie, was jedoch ein eher unspezifisches Zeichen ist. So zeigt sich häufig, dass benigne Prostataerkrankungen, wie die BPH, hypodens erscheinen können [Tang J et al. 2005]. Der positiv prädiktive Voraussagewert, in einem hyporeflektiven Areal ein Prostatakarzinom zu entdecken, liegt lediglich bei 36%, und sogar nur bei 8,1% für die alleinige TRUS-Untersuchung, wenn digital-rektale Untersuchung und PSA-Wert unauffällig sind [Ogawa O et al. 1996]. Ellis und Mitarbeiter fanden überdies heraus, dass man 25% aller Prostatakarzinome übersehen würde, wenn man lediglich im TRUS suspekte Areale biopsieren würde. Erschwerend kommt hinzu, dass nichttastbare Karzinome, die in der Transitionalzone lokalisiert sind, nur selten durch die TRUS-Untersuchung detektierbar sind. Desweiteren kann man aus suspekten Arealen das Tumolvolumen, ein eventuelles kapselüberschreitendes Wachstum mit Samenblaseninfiltration und dessen Ausmaß mittels alleiniger TRUS nicht eindeutig bewerten. Jedoch legitimiert bereits der Verdacht auf einen malignen Prozess, die Indikation zur Prostatabiopsie zu stellen. Bei der Beurteilung des extrakapsulären Wachstums mittels TRUS wurde in einer norwegischen Studie die Sensitivität und Spezifität mit 68% und 63% angegeben [Rorvik J et al. 1994].

Zusammenfassend ist herauszustellen, dass sich bei einem Großteil, der mit Hilfe der TRUS-Untersuchung herausgefilterten echoarmen Areale, letztendlich kein Prostatakarzinom nachweisen lässt. Aufgrund der niedrigen Sensitivität und Spezifität sollte man sie nur als ergänzende Informationsquelle für das Staging heranziehen.

Seine entscheidende Bedeutung hat der TRUS der Prostata, aufgrund herausragender Darstellungsmöglichkeiten, in der Biopsiesteuerung [Hautmann R et Hulan H 2006].

Trotzdem könnten sich in Zukunft technische Neuerungen, wie der 3D/4D-TRUS sowie das MRT mit Rektalspule, als hilfreiche Verfahren in der Früherkennung des Prostatakarzinoms erweisen. Damit könnten eventuell zahlreiche, nicht notwendige Biopsien vermieden werden [Abul FT et al. 2007].

1.4.5. Prostatabiopsie

Die ultraschallgesteuerte transrektale Prostatabiopsie ist die Goldstandardmethode zur Diagnosestellung eines Prostatakarzinoms [Djavan B et Margreiter M 2007].

Heutzutage werden dafür hauptsächlich Stanzpistolen verwendet. Es werden Sextantenbiopsien entnommen, wobei ein Minimum von 8 bis 10 Biopsien anzustreben ist, um von möglichst allen Prostataabschnitten Gewebeproben zu erhalten [Presti JC Jr. et al. 2000]. Dabei sollte vor allem reichlich Gewebe aus den lateralen Prostataanteilen entnommen werden, da dort die Mehrzahl der Karzinome entsteht.

Die Prostatabiopsie ist immer indiziert, wenn der PSA-Wert erhöht ist und/oder die digital-rektale Untersuchung einen suspekten Befund ergeben hat. Eine relative Indikation besteht bei einem verdächtigen TRUS. Hierbei sollte jeweils der Allgemeinzustand und das Alter des Patienten mit berücksichtigt werden.

Die Entnahme sollte transrektal unter sonographischer Kontrolle und seltener transperineal, zum Beispiel nach Rektumamputation mit Anusverschluss, durchgeführt werden. Die Schallköpfe sind mit einer Biopsieführung ausgestattet und durch die gute Darstellung wird eine exakte Zielgenauigkeit erreicht. Biopsiert wird normalerweise in lokaler oder viel seltener in spinaler Anästhesie [Hautmann R et Huland H 2006]. Von Knobloch und Mitarbeiter konnten die Effizienz des bilateralen prostatistischen Nervenblocks in Lokalanästhesie vor einer TRUS-gesteuerten rektalen Prostatabiopsie nachweisen [von Knobloch R et al. 2002].

Außerdem sollte kurz vor dem Eingriff eine Antibiotikaprophylaxe mit einem oralen Fluorchinolon erfolgen. Es hat sich gezeigt, dass damit die Rate an postinterventionellen Harnwegsinfekten signifikant, von 26,1% auf

4,8%, gesenkt werden konnte [Isen K et al. 1999]. Trotzdem können durch dieses Untersuchungsverfahren Komplikationen, wie Blutungen, Infektionen oder akute Harnverhalte in niedriger Frequenz induziert werden [Norberg M 1994]. Selten werden von Patienten massive Blutungen beschrieben, die in wenigen Fällen eine endoskopische Therapie erfordern [Braun KP et al. 2007].

Besonders wichtig ist es festzuhalten, dass ein initial negativer Biopsiebefund ein Prostatakarzinom keinesfalls ausschließt. Eine Rebiopsie nach 3 bis 6 Monaten ist absolut indiziert, wenn im Anschluss nach wie vor ein hochgradiger Verdacht besteht. Sie wird demnach empfohlen, wenn der Patient persistierend PSA-Werte über 10 ng/ml aufweist, wenn die PSA-Velocity über 0,75 ng/ml/Jahr beträgt und im Falle persistierender suspekter Befunde im TRUS oder in der digital-rektalen Untersuchung [Nishida S et al. 2006]. Weiterhin sollte bei Patienten mit High-grade-PIN in der ersten Biopsie nach einigen Monaten erneut Gewebe entnommen werden. Bei Wiederholungsbiopsien ist nämlich in 24 bis 51% der Fälle ein Prostatakarzinom nachweisbar [San Francisco IF et al. 2003; Park S et al. 2001].

1.4.6. Prätherapeutisches Staging

Wird ein Prostatakarzinom nach Stanzbiopsie und histologischer Aufarbeitung gesichert, folgt eine Reihe weiterer anschließender Untersuchungen.

Die Computertomographie (CT) spielt eine untergeordnete Rolle im prätherapeutischen Staging des klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms, da ein extrakapsuläres Wachstum und Lymphknotenmetastasen nicht eindeutig beurteilbar sind. Nach erfolgter Lymphadenektomie zeigen exemplarisch, hinsichtlich N-Staging, 14% aller Patienten mit negativem CT-Befund trotzdem Lymphknotenmetastasen. Die Berücksichtigung des PSA-Werts ist hierbei entscheidend. So wird bei Patienten mit PSA-Werten unter 30 ng/ml von Amo und Mitarbeitern keine CT-Bildgebung empfohlen, da der negative Vorhersagewert für die Existenz von Lymphknotenmetastasen 98% beträgt [Amo FH et al. 1997]. In einer weiteren Studie wird für die Erkennung von Lymphknotenmetastasen im

CT, eine Sensitivität von 25-78% und eine Spezifität von 77-98% angegeben [Rinnab L et al. 2005].

Dennoch vermag die CT beim Vorliegen von Metastasen wichtige Zusatzinformationen zu liefern, um Fernmetastasen, zum Beispiel in Lunge oder Leber, aufzuspüren beziehungsweise auszuschließen. Weiterhin können Metastasen über 1,5 cm bei massivem Lymphknotenbefall nachgewiesen werden. Ein Ultraschall-Abdomen sollte routinemäßig im Vorfeld durchgeführt werden, um suspekte Areale in den soliden Organen oder vergrößerte Lymphknoten, als Hinweise eines bereits metastasierten Prostatakarzinoms, ausmachen zu können. Weiterhin lassen sich sonographisch Komplikationen eines fortgeschrittenen Wachstums mit Ureterobstruktion, wie z. B. eine Hydronephrose erfassen [Coman I et al. 2007; Strohmaier WL et. al. 1999]. Die Anfertigung eines Röntgen-Thorax kann bei Verdacht auf Fernmetastasen ebenfalls hilfreich sein, um Lungenfiliae auszuschließen oder in seltenen Fällen die Primärmanifestation eines Prostatakarzinoms zu detektieren [Sugama Y et al. 2003].

Die Kernspintomographie (MRT) mit Einsatz einer endorektalen Spule ermöglicht eine gute Darstellung der gesamten Prostata, der Samenblase, und des umgebenen Bindegewebes [Hautmann R et Hulan H 2006]. Zusätzlich erlaubt die MRT die Einschätzung und den Nachweis kleiner Beckenlymphknoten [Jager GJ et al. 1996]. Für die Beurteilung eines fortgeschrittenen extrakapsulären Wachstums eines Prostatakarzinoms liegt die Sensitivität zwischen 31,3 und 64,7%, wohingegen die Spezifität 70,8 bis 78,3% beträgt. Die Genauigkeit das Tumorstadium mit dem MRT zu ermitteln, ist demnach nur eingeschränkt möglich [Latchamsety KC et al. 2007]. Trotzdem kann es bei unklaren Fällen, weitere wertvolle Informationen für die Diagnostik und die Therapieentscheidung beitragen. Mit einem neuen diagnostischen Verfahren, der MR-Lymphographie mit Eisenoxidpartikeln, konnten bereits vielversprechende Ergebnisse publiziert werden. So wurde bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen eine Sensitivität von 98% und eine Spezifität von 92% erzielt. Damit wäre es denkbar, dass diese nicht-invasive Methode schon vor der invasiven Lymphadenektomie, mit hoher Treffsicherheit auf

eine lymphogene Metastasierung hindeuten könnte [Harisinghani MG et Weissleder R 2004].

Für die Beurteilung von Knochenmetastasen, die sich insbesondere im Becken- und Wirbelsäulenskelett manifestieren, sind die CT und das MRT der Knochenszintigraphie unterlegen. Die Detektion erfolgt mit Hilfe von Radionukliden, vor allem ^{99m}Tc -Technetium, die sich bevorzugt im stoffwechselaktiven Knochen anlagern. Sie ist die Diagnostik der Wahl bei Prostatakarzinompatienten, bei denen eine ossäre Metastasierung vermutet wird. Obwohl diese Technik sehr sensitiv (95%) Knochenmetastasen nachweisen kann, ist sie nur wenig spezifisch. So können sämtliche Knochenumbauprozesse und osteoarthritische Veränderungen bis hin zum Morbus Paget, vergleichbare Veränderungen verursachen [Scuttelari PN et al. 2000]. Es konnte gezeigt werden, dass bei Männern mit klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom und niedrigem PSA unter 15 ng/ml, die routinemäßige Anfertigung eines Knochenszintigramms nicht vertretbar ist, da bei diesen Patienten Knochenmetastasen nur sehr selten vorhanden sind [Yap BK et al. 2003]. Trotz teils erheblich divergierenden Grenzwerten in der bisherigen Forschungsliteratur, lassen sich zum prätherapeutischen Staging abschließend folgende Leitprinzipien festhalten:

Bei Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom ist ein CT des Beckens beziehungsweise des Abdomens grundsätzlich erst bei einem PSA-Wert von mehr als 50 ng/ml indiziert. Die Knochenszintigraphie sollte hingegen bereits bei Symptomen, einem PSA >20 ng/ml oder einem massiven Anstieg der totalen alkalischen Phosphatase (tALP) durchgeführt werden. Ein Röntgen-Thorax in zwei Ebenen zum Ausschluss von Fernmetastasen sollte bei Verdacht und ebenfalls bei stark erhöhten Routinemarkern angefertigt werden [Hricak H et al. 2007; AWMF-Leitlinie].

Trotz allem bleibt es eine diagnostische Herausforderung, einer ossären Filiarisierung bei Hochrisiko-Patienten vorzubeugen, beziehungsweise sie bereits in frühen Stadien zu erkennen und adäquat zu therapieren.

Biochemische Knochenstoffwechselmarker könnten eine entscheidende Rolle für die Lösung dieses Problems spielen.

1.5. Therapie

Für die Therapieentscheidung ist es notwendig, das Alter, den Allgemeinzustand, die Lebenserwartung, das Staging und Grading sowie natürlich den Wunsch des Patienten zu berücksichtigen.

1.5.1. Lokalisiertes Prostatakarzinom (T1a-T3, N0, M0)

Patienten mit einem Tumorstadium T1a (inzidentielles Karzinom) müssen initial nicht operativ oder medikamentös behandelt werden (watchful waiting), da der klinische und biologische Progress nur sehr langsam verläuft. So beschreiben Nunez Lopez und Mitarbeiter bei einem untherapierten T1a-Patientenkollektiv eine Progressionsrate von lediglich 9,09-11,36% in 3 Jahren und eine 5-Jahresüberlebensrate von 95,46%. Weiterhin besteht kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit für behandelte und nicht behandelte Patienten [Nunez Lopez AV et al. 2003]. In einer anderen Studie wird eine abwartende Haltung nur bei einem Gleason-Score unter 5 befürwortet, da bei Werten darüber ein schnelleres Tumorstadium vermutet wird [Chen WM et al. 2003]. Trotzdem ist es essentiell, diese Patienten intensiv mittels PSA-Wert, TRUS etc. nachzubeobachten. Bedenklich erscheint, dass bei 37% aller T1-T2-Karzinome ein understaging vorliegt. Sie entsprechen also postoperativ einem fortgeschrittenen Stadium, als primär klinisch diagnostiziert [Feyaerts A et al. 1997].

Die Therapie der Wahl eines lokalisierten Prostatakarzinoms ist, spätestens ab einem T1b-Stadium, die radikale Prostatovesikulektomie. Dabei sollte der Patient mindestens eine weitere mittlere Lebenserwartung von 10 Jahren haben. Bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand und hoher Komorbidität kommt eher eine strahlentherapeutische Behandlung in Frage. Eine alleinige antiandrogene Therapie ist bei lokal begrenzten Karzinomen als Primärtherapie kontraindiziert [Otto T et al. 2000].

Die radikale Prostatektomie wird heutzutage hauptsächlich retropubisch durchgeführt. Der große Vorteil gegenüber der perinealen Methode liegt darin, dass zeitgleich intraoperativ eine regionale Lymphadenektomie in

der Fossa obturatoria möglich ist. Anschließend wird die gesamte Prostata mit Samenblase und Anteile des Ductus deferens sowie des Blasenhalses entfernt. Zusätzlich kann die radikale Prostatektomie entweder in offener oder in laparoskopischer Technik erfolgen [Hautmann R et al. 2006]. Mit beiden Verfahren werden vergleichbare Ergebnisse erzielt, jedoch soll der laparoskopische Zugang mit niedrigeren Morbiditätsraten einhergehen [Martorana G et al. 2004].

Zu den intraoperativen Komplikationen zählen signifikante Blutverluste, Rektum- (4,9%) und Ureterverletzungen (0,8%). Spätkomplikationen, wie Anastomosenstrikturen (13,8%) und Belastungsinkontinenzen für mehr als 12 Monate (11,8%) werden etwas häufiger beobachtet [Hisasue S et al. 2004].

Eine weitere Hauptnebenwirkung der Operation ist die postoperative erektile Dysfunktion (bis 100%), die die Lebensqualität der Patienten je nach präoperativer Potenz stark beeinträchtigen kann. Mit der von Walsh und Donker vorgeschlagenen Methode die Nervi erigentes zu schonen, ist es in zahlreichen Fällen gelungen, die Erektionsfähigkeit zu erhalten [Walsh et al. 1982]. Die Erektionsfähigkeit regeneriert sich postoperativ bei 68% beziehungsweise 46% der Patienten, abhängig davon, ob beidseitig oder einseitig nerverhaltend operiert wurde [Mirone V et al. 2003]. Neuerdings wird postuliert, dass durch die nervschonende Prostatachirurgie eine signifikante Reduzierung der postoperativen Inkontinenzraten festzustellen ist [Kessler TM et al. 2007]. Unglücklicherweise ist die potenzerhaltende Operation häufig nicht möglich, da das Prostatakarzinom oftmals die Kapsel penetriert und bevorzugt die Perineuralspalten befällt.

Die Strahlentherapie, entweder als Hochvolt-Radiotherapie oder in Form der Brachytherapie (LDR oder HDR), kann als kurative therapeutische Alternative zur radikalen Prostatektomie bei lokalisiertem Prostatakarzinom betrachtet werden. Die Radiotherapie erfolgt perkutan in Mehrfelderbestrahlung mit einer Gesamtdosis von bis zu 74 Gy. Besonders Patienten mit T1/T2-Stadien profitieren davon, was Langzeitresultate belegen. So beträgt die 10-Jahresüberlebensrate von T1/T2-Patienten 79% beziehungsweise 66%, wobei extrakapsuläres

Tumorstadium (T3/T4) mit wesentlich schlechteren Ergebnissen vergesellschaftet ist (22-55%). Strahlenfolgen können in Form von Impotenz, Inkontinenz, Proktitis und Blasenreizung auftreten [Duncan W et al. 1993].

Unabhängig vom Behandlungsverfahren, radikale Prostatektomie oder strahlentherapeutische Behandlung, zeigten sich in unterschiedlichen Studien keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf die Überlebens- oder Heilungsraten [Tward JD et al. 2006, Kupelian PA et al. 2002].

Die Low-dose-rate-Brachytherapie (LDR) basiert darauf, die radioaktive Quelle (Jod- oder Palladium-Seeds) ultraschallgesteuert in die Prostata einzubringen und dort zu belassen. Um eine optimale Gesamtstrahlendosis zu erreichen, kann zusätzlich durch eine externe Bestrahlung perkutan aufgesättigt werden. Die LDR-Brachytherapie wird insbesondere bei Low-risk-Tumoren (T2a, PSA <10, Gleason-Score ≤6) als alternativ-kuratives Verfahren betrachtet. Dafür sprechen die sehr hohen Raten (≥90%) an rezidivfreien 8-Jahres-Verläufen bei Niedrigrisikotumoren mit einer D90 ≥130-140 Gray (Dosis, die mehr als 90% des Prostatavolumens abdeckt). Die Seedimplantation als Monotherapie bei höhergradigen Tumoren erweist sich als weniger effektiv, wobei bei Kombination mit perkutaner Strahlentherapie bessere Erfolgsraten erzielt werden [Zelevsky MJ et al. 2007; Sylvester JE et al. 2003].

Bei der anderen interstitiellen Strahlentherapieform, der high-dose-rate-Brachytherapie (HDR, Afterloading-Behandlung), wird eine radioaktive Strahlenquelle (Iridium 192), sonographisch kontrolliert, vorübergehend über perineale Hohlnadeln in die Prostata eingebracht. Hierbei ist ebenfalls eine perkutane Aufsättigung der Gesamtdosis zum Erreichen der optimalen Strahlendosis notwendig. Dadurch kann, unter Schonung des angrenzenden Blasen- und Rektumgewebes, innerhalb kürzester Zeit eine hohe Dosis im Tumor appliziert werden [Hautmann R et al. 2006]. Für die HDR-Seed-Implantation als Monotherapie werden krankheitsfreie Überlebensraten von 68% beschrieben. Patienten mit höheren Risikoprofil (PSA >10 ng/ml, Gleason ≥7) sollen hingegen einen Überlebensvorteil aus einer Kombinationstherapie mit externer Bestrahlung ziehen (79%) [Ragde H et al. 2000]. Generell werden biochemische Kontrollraten von

59-85% beim High-risk-PCA in einem Follow-Up von 5 Jahren beschrieben [Deger S et al. 2005, Martinez AA et al. 2005]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Brachytherapie in allen Risikogruppen ihren Stellenwert als empfohlene therapeutische Option einnimmt. Bei low-risk-Tumoren stellt vor allem die LDR-Brachytherapie eine therapeutische Alternative zur Operation dar, wobei die kombinierte Tele-/HDR-Brachytherapie als Verfahren der ersten Wahl bei Hochrisiko-PCAs betrachtet wird [Stübinger SH et al. 2008].

Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass es noch weitere Indikationen der Strahlenbehandlung im Therapieregime des Prostatakarzinoms gibt. Zum einen kann sie, falls ein PSA-Anstieg oder eine R1-Resektion zu verzeichnen ist, adjuvant nach einer Prostatektomie eingesetzt werden, um noch erfolgreich kurativ zu behandeln [Belka et Ganswindt 2006].

Zum anderen spielt die Strahlentherapie in der palliativen Behandlung von Knochenmetastasen eine wichtige Rolle, um die Schmerzen der Patienten zu lindern und damit primär die Lebensqualität zu verbessern [Schoeneich G et al. 1998].

1.5.2. Fortgeschrittenes Prostatakarzinom (T3/T4, N1, M1)

Als Therapie der Wahl bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (T1-3, N1, M0), die noch keine Fernmetastasen haben, erscheint immer noch die radikale Prostatektomie mit Lymphadenektomie als sinnvoll. In einer aktuellen Studie von Gontero und Mitarbeiter wurde belegt, dass N1-Patienten und Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom (N0) vergleichbare 7-Jahresüberlebensraten, 76,7% bzw. 88,4%, aufzeigen [Gontero P et al. 2007]. Trotzdem sollte zusätzlich eine adjuvante antiandrogene Therapie angeschlossen werden. So konnte gezeigt werden, dass die 5 bzw. 10-Jahresüberlebensraten, mit ergänzender Androgenblockade, bei Patienten mit fortgeschrittenem Stadium (N1) 84% bzw. 79% beträgt. Somit gelingt es im Verlauf insgesamt exzellente Ergebnisse für das Langzeitüberleben zu erzielen [Kroepf D et al. 2006].

Eine neoadjuvante antihormonelle Therapie, vor einer radikalen Prostatektomie, hat jedoch nicht diesen erhofften Erfolg gebracht.

Andererseits werden der neoadjuvanten Androgendeprivation in Kombination mit der Strahlentherapie positive Effekte zugesprochen. So zeigt sich eine Verlängerung des krankheitsfreien und Gesamtüberlebens sowie eine Verbesserung der Tumorkontrollraten [Kumar S et al. 2006].

Bei den operativ nicht kurablen Stadien (T3-4, pN1, M1) ist die Therapie der Wahl die androgene Deprivation. Entscheidend ist hierbei, dass von den Karzinomzellen etwa 75% hormonsensitiv und 25% hormonresistent sind. 10-20% der Patienten haben ein hormonrefraktäres Prostatakarzinom, das nicht auf eine antiandrogene Behandlung anspricht.

Die antiandrogene medikamentöse und chirurgische Therapie vereint folgende Maßnahmen:

- Gabe von steroidal und nichtsteroidal Antiandrogenen, z.B. Cyproteronacetat oder Flutamid
- Gabe von LH-RH-Agonisten (GnRH), z.B. Leuproreline
- Bilaterale subkapsuläre oder radikale Orchiektomie

Diese palliativen Verfahren sind, hinsichtlich ihres therapeutischen Nutzens für das Prostatakarzinom, vergleichbar effektiv.

Androgene, wie vor allem Testosteron werden zu 90% in den Leydigzellen des Hodens gebildet. Im Zytoplasma der Prostatazelle wird das freie Testosteron durch das Enzym 5- α -Reduktase in die biologisch aktive Form, das Dihydrotestosteron (DHT), umgewandelt. DHT bindet sich an einen bestimmten Proteinrezeptor, wobei anschließend der Komplex beider Faktoren in den Zellkern eindringt und den Stoffwechsel der Prostatazelle stimuliert. Dieser Testosteronmetabolismus wird hierbei durch die oben beschreibenden Therapieformen blockiert. Durch den Androgenentzug kann ein antiproliferativer Effekt ebenso auf die malignen Zellen bewirkt werden.

Antiandrogene hemmen beispielsweise kompetitiv die Rezeptorbindung und somit die Komplexbildung. Daraus resultiert folglich eine Atrophie der Prostatazellen.

Eine weitere mögliche Form der medikamentösen Kastration ist die Therapie mit LH/RH-Agonisten. Die kontinuierliche Einnahme führt nach zwei bis drei Wochen zu einer Erschöpfung der LH-Ausschüttung im Hypophysenvorderlappen und zu einem Absinken der Testosteronproduktion von etwa 95%. Wegen des initialen Testosteronanstiegs (sog. Flare-Phänomen) muss die Behandlung in der Anfangsphase mit einem Antiandrogen kombiniert werden.

Zu den Nebenwirkungen der antiandrogenen Therapie zählen vor allem Libidoverlust, Impotenz, Hitzewallungen, Haarausfall und Anämie. Zudem können insbesondere bei Flutamid Diarrhöe, Brustschmerzen und Brustvergrößerungen auftreten.

Allgemein zeigt die Orchiektomie die niedrigsten Nebenwirkungsraten [Auclerc G et al. 2000; Hautmann R et Hulan H 2006]. Der Vorteil der chirurgischen Kastration ist in der sicheren, von der Compliance des Patienten unabhängigen, Hormondeprivation zu sehen. Allerdings liegen die Nachteile in der psychisch belastenden und irreversiblen Behandlungsmethode, ohne die Möglichkeit eine intermittierende Hormontherapie durchzuführen.

Mit der chirurgischen oder medikamentösen Kastration ist mit einem progressionsfreien Überleben von etwa 12-33 Monaten zu rechnen [Denis et Murphy 1993]. Anschließend kommt es meist zu einer Selektion hormonrefraktärer Tumorzellklone. Nach Brawer betragen, unter antiandrogener Therapie, die mittleren 5-Jahresüberlebensraten 23,6-27,6%, die anhand einer Kohorte von 8275 primär metastasierten Prostatakarzinompatienten erhoben wurden [Brawer MK 2006]. Jedoch werden auch deutlich höhere mittlere Überlebensraten beschrieben, die zum Beispiel bei 63-89 Monaten liegen [Sharifi N et al. 2005].

Beim hormonrefraktären Prostatakarzinom (HRPCA) liegt ein Fortschreiten der Erkrankung trotz androgener Deprivation vor, was sich bei den meisten Patienten nach einer initialen Remissionsphase von etwa 18 Monaten unter endokriner Therapie zeigt. In diesem Stadium beträgt das mittlere Überleben lediglich noch 10-20 Monate. Standardtherapie des HRPCA ist eine fortlaufende Androgenblockade kombiniert mit einer Docetaxel-basierten zytostatischen Chemotherapie. Hierdurch kann eine Schmerzreduktion und ein mittlerer Überlebensvorteil von etwa 2 Monaten

erzielt werden. Darüber hinaus sollte bei Knochenmetastasen eine Therapie mit Bisphosphonaten eingeleitet werden, da sie in der Zellkultur eine antiproliferative Wirkung zeigen und die Osteoklasten hemmen. Somit besitzen sie eine hohe osteoprotektive Potenz. Dabei kann die Rate an Skelettkomplikationen, wie zum Beispiel pathologische Frakturen, reduziert werden. Zoledronsäure ist bei HRPKA-Patienten mit ossärer Filiarisierung das Therapeutikum der Wahl [Schrijvers D 2007; Miller K et al. 2006].

Zusätzlich sollte herausgestellt werden, dass die palliativen Therapiemaßnahmen vor allem auf die Verbesserung der Lebensqualität und nur sekundär auf die Verlängerung der Überlebenszeit abzielen. Studien, inwieweit Zoledronsäure Knochenmetastasen verhindern oder die Zeit bis zu deren Auftreten verzögern kann, sind initiiert.

1.6. Metastasierung

Das Prostatakarzinom metastasiert zuerst vornehmlich in die regionalen Lymphknoten des kleinen Beckens, die obturatorisch sowie illiakkal gelegen sind. Im späteren Verlauf erfolgt die Aussaat zu den retroperitonealen und extrapelvinen Lymphknotenstationen.

Eine hämatogene Fernmetastasierung bei fortgeschrittenen Stadien des Prostatakarzinoms manifestiert sich, ähnlich dem Bronchial-, Nieren-, Schilddrüsen- oder Mammakarzinom hauptsächlich im Skelettsystem. So zeigen 85% aller am Prostatakarzinom verstorbenen Patienten eine Knochenmetastasierung. Überdies ist eine Filiarisierung in nahezu alle Organe denkbar, wobei die Leber, die Lunge und die Haut neben dem Skelett noch am häufigsten befallen werden.

Das größte Problem für die Prävention, die Früherkennung und die Therapie stellen jedoch ossäre Metastasen dar.

Prädilektionsstellen von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom sind insbesondere das Achsenskelett und die Metaphysen der langen Röhrenknochen. Am häufigsten werden thorakolumbale Wirbelsäulenbereiche, der Femur, das Becken und die Rippen befallen. Die chronische Manifestation von Knochenmetastasen verursacht einen vollständigen pathologischen Umbau der betroffenen Kompartimente, was

mit schweren Komplikationen für die Patienten verbunden ist. Daraus resultieren vermehrte Krankenhausaufenthalte und Symptome wie Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, Hyperkalzämie sowie abnehmende Beweglichkeit. Neben der Einschränkung der Lebensqualität wird zusätzlich auch das Gesamtüberleben dieser Patienten verringert. [Siegsmond M et al. 1998; Hegele A et al. 2007].

Bei der Ausbildung der metastatischen Osteopathie spielen osteoblastische und osteolytische Knochenmetastasen eine maßgebliche Rolle. Beim Prostatakarzinom treten beide Erscheinungsformen auf, wobei ein Großteil osteoblastische Entität besitzt (65%). Der Massenverlust des Knochens ist durch Änderungen im Remodeling mit einem Ungleichgewicht zwischen Formation und Resorption bedingt.

Tumorzellen sind dazu fähig verschiedene Hormone, Wachstumsfaktoren und Zytokine zu sezernieren, die entweder direkt oder indirekt die Funktion sowie die Proliferation von Osteoblasten beziehungsweise Osteoklasten stimulieren. Osteolytische oder osteoklastenstimulierende Mediatoren sind beispielsweise PTHrP (parathyroid hormone related peptide), RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand), Tumornekrosefaktor α (TNF- α) und zahlreiche Interleukine (IL1, IL6, IL8, IL10). Als Konsequenz daraus ergeben sich eine Vermehrung und eine verlängerte Überlebenszeit von reifen Osteoklasten, die den Knochenabbau beschleunigen.

Osteoblastische Metastasen sind ebenso mit einer erhöhten Knochenumsatzrate vergesellschaftet, wobei hier jedoch vor allem der Knochenaufbau verstärkt stimuliert wird. Dabei haben Faktoren wie das Endothelin-1, BMPs (bone morphogenetic proteins) und Insulin-like-growth-factors (IGF) einen entscheidenden Einfluss [Guise TA et al. 2006; Leeming DJ et al. 2006].

1.7. Biochemische Parameter des Knochenstoffwechsels

Prävention, Frühdiagnostik und eine zeitnahe therapeutische Intervention der tumorinduzierten Osteopathie sind erstrebenswert, jedoch derzeit nur eingeschränkt möglich. Strahlendiagnostische Verfahren zur Früherkennung von kleinsten metastatischen Knochenabsiedlungen und

zur Beurteilung des dynamischen Knochenumsatzes sind nur bedingt geeignet. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Prostatakarzinoms ist die metastatische Osteopathie oftmals schon weit fortgeschritten und bietet somit ungünstige Voraussetzungen für therapeutische Interventionen.

Die Entdeckung neuer, spezifischer biochemischer Knochenstoffwechsel-Parameter hat die Frage nach ihrer Nutzbarkeit für die Frühdiagnose von Knochenmetastasen aufgeworfen. Dabei ist nicht nur die diagnostische Aussagekraft, sondern auch ihre Anwendbarkeit für die Verlaufskontrolle von medizinischem Interesse.

In zahlreichen Studien mit Osteoporose-Patienten konnte bereits gezeigt werden, dass erhöhte Werte dieser Marker sehr stark mit einem gesteigerten Knochenumsatz korrelieren. In der klinischen Routinediagnostik sind sie bei diesen Patienten heutzutage weit verbreitet, um den Therapieerfolg kontrollieren und einschätzen zu können [Delmas PD et al. 2000]. Unter physiologischen Bedingungen ist der Knochen als stoffwechselaktives Gewebe ständigen Anpassungsvorgängen und Veränderungen unterworfen. Hierbei sind Knochenformation und Knochenresorption eng miteinander verknüpft sowie fein aufeinander abgestimmt, um die skelettale Integrität des Organismus aufrechtzuerhalten.

In den vergangenen Jahren wurden vermehrt biochemische Knochenmarker aus Serum oder Urin isoliert und charakterisiert, die spezifisch entweder Knochenformation oder Knochenabbauprozesse widerspiegeln. Mit ihnen ist es möglich, die enzymatische Aktivität der Osteoblasten und Osteoklasten zu bestimmen und zu beurteilen.

Für klinische Zwecke wird zwischen Parametern für den Knochenaufbau und für den Knochenabbau unterschieden. Knochenformationsmarker sind direkte oder indirekte Produkte des Metabolismus der Osteoblasten, wobei Knochenresorptionsmarker aus dem Kollagenabbau durch Osteoklasten resultieren.

Da diese Marker auch schon frühe Veränderungen in der Stoffwechsellage des Knochens aufzeigen, könnten sie für eine Früherkennung maligner Erkrankungen mit Knochenmetastasierung von immenser Wichtigkeit sein [Seibel MJ 2000, Demers LM et al. 2000].

1.7.1. Alkalische Phosphatase

Die Alkalische Phosphatase (ALP) ist ein ubiquitär vorkommendes Enzym, dessen größter Teil im Plasma je zur Hälfte aus Leber und Knochen stammt. Sie spielt eine wichtige Rolle bei der Knochenformation und Knochenmineralisation. Die ALP ist ebenso in verschiedenen Isoformen in Dünndarm, Gallengängen, Niere und Plazenta nachzuweisen. Nachdem hepatobiliäre Erkrankungen ausgeschlossen wurden, ist die alkalische Gesamtposphatase (tALP) der gebräuchlichste Routineparameter des Knochenstoffwechsels und liefert einen guten Anhaltspunkt über das Ausmaß der Knochenneubildung [Delmas PD et al. 2000]. Demgegenüber existiert noch eine weitere Isoform der alkalischen Phosphatase, die spezifisch die knochenbildende Aktivität der Osteoblasten widerspiegelt. Seit längerem ist bekannt, dass diese knochenspezifische ALP (bALP) ein empfindlicher Indikator für erhöhten Knochenumsatz und beschleunigten Knochenverlust ist, der mit zahlreichen Erkrankungen wie Osteoporose, Morbus Paget, Hyperparathyreoidismus und ossär metastasierten Tumoren assoziiert ist [Ross et Knowlton 1998, Cooper EH et al. 1994, Avbersek-Luznik I et al. 2007]. Zu Beginn unserer Studie war dieser bALP-Parameter jedoch nicht verfügbar.

1.7.2. Nicht-isomerisiertes carboxyterminales Telopeptid des Typ I Kollagens (α -CTX)

Alpha-CTX ist ein Knochenresorptionsmarker, der aus dem Abbau des Kollagens Typ I entsteht, das den größten Teil der organischen Matrix des Knochens ausmacht. Der Hauptabbau erfolgt vorwiegend durch Cathepsin K, als wichtigste osteoklastische Protease in diesem Prozess, und durch Matrix-Metalloproteinasen (MMP) [Fuller K et al. 2007].

Das aus drei α -Ketten (jeweils zwei α 1-Ketten und eine α 2-Kette) bestehende Kollagenmolekül bildet eine Tripelhelix aus und enthält jeweils an den N- und C-terminalen Enden Telopeptide. Das C-terminale Telopeptid der α 1-Kette des Kollagens Typ I besteht aus einer Sequenz von 26 Aminosäuren [Kadler K 1994].

Das Epitop 1204EKAHDGGR1211, das auf diesem C-Telopeptid der $\alpha 1$ -Kette lokalisiert ist (siehe Abb. 5/6), enthält einen Aspartat-Glycin-Abschnitt (DG), der spontan posttranslationale Modifikationen eingehen kann. Zu diesen Mechanismen zählen insbesondere die Isomerisierung (siehe Abb. 7) sowie die Racemisierung.

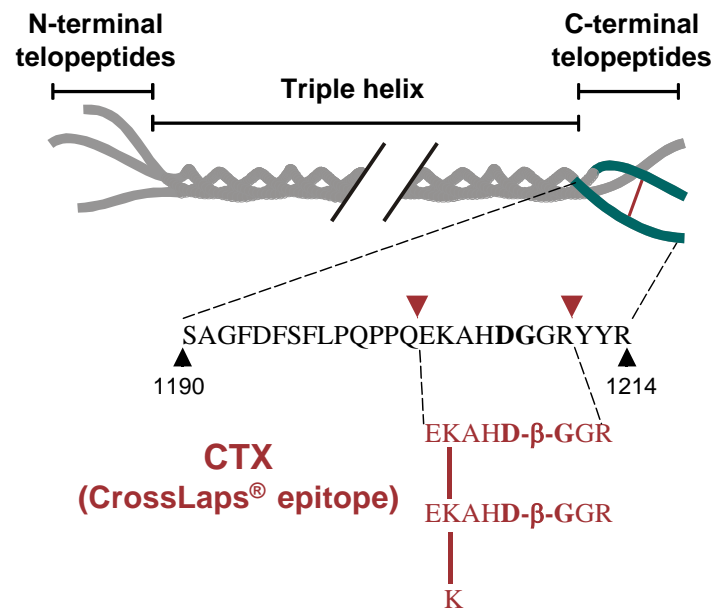


Abb. 5: Struktur des Kollagens Typ I und die Lokalisation des CrossLap-Epitops
[Nordic Bioscience Diagnostics (Herlev, Dänemark), IDS (Großbritannien)]

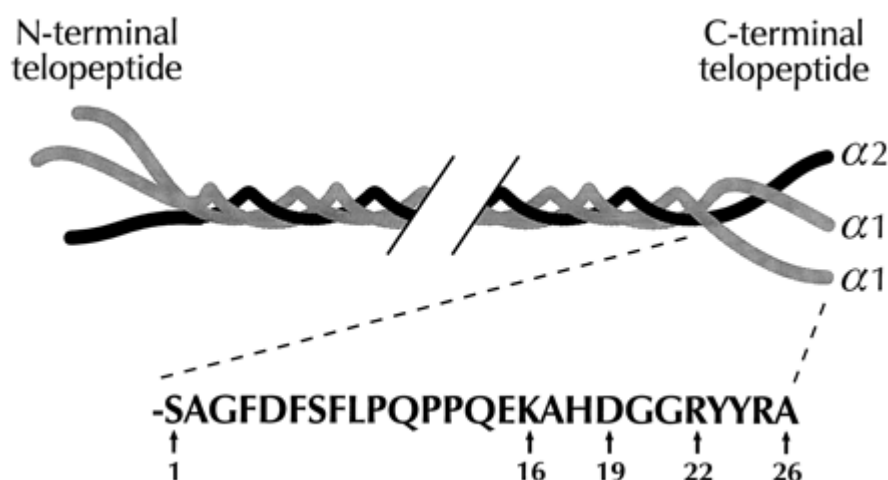


Abb. 6: Schematische Darstellung des Kollagens Typ I und Präsentation der Aminosäuresequenz der $\alpha 1$ -Kette von humanem C-terminalem Telopeptid (Fledelius C et al. 1997)

Bei neu synthetisiertem Typ I Kollagen wird dieses Epitop mit der DG-Region in der ursprünglichen, nichtisomerisierten Form als α -CTX bezeichnet.

Im Prozess der Knochenalterung kommt es jedoch zu einer nichtenzymatischen β -Isomerisierung, woraus das sogenannte β -CTX resultiert (siehe Abb. 7).

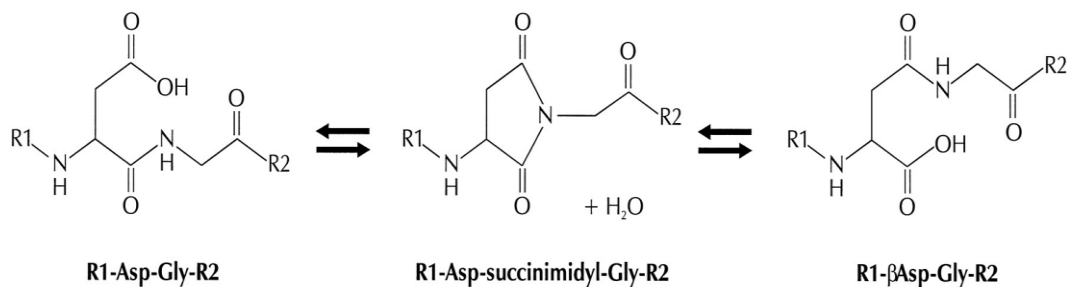


Abb. 7: β -Isomerisierung der Asp-Gly-Sequenz des C-terminalen Telopeptids der $\alpha 1$ -Kette (Fledelius C et al. 1997)

Weiterhin kann der Lysin-Rest (K) im α -CTX-Epitop an intermolekularen Quervernetzungen im reifen Knochen partizipieren (siehe Abb. 8).

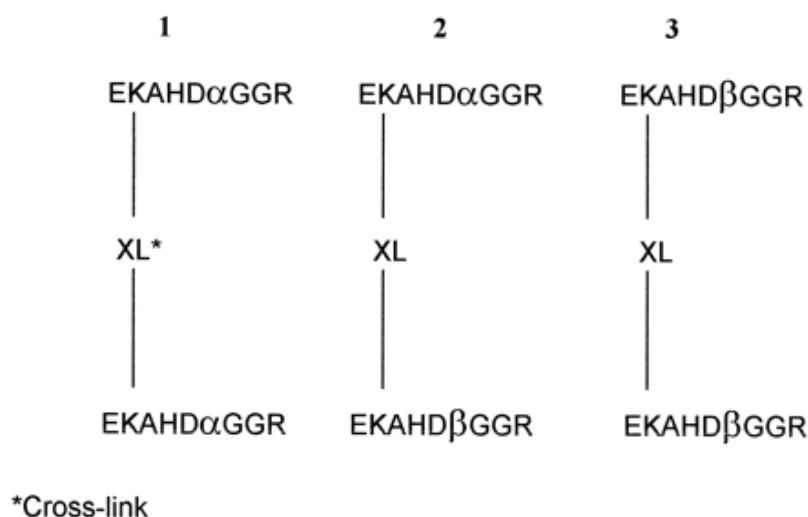


Abb. 8: Heterogenität der Abbauprodukte des C-terminalen Telopeptids aus der $\alpha 1$ -Kette des humanen Typ I Kollagens (Traba ML et al. 1999)

Zu den Aufgaben dieser Crosslinks zählen die Stabilität und strukturelle Integrität der Kollagenfasern in der Knochenmatrix aufrechtzuerhalten und zu verbessern [Cloos PA et al. 2004, Gineyts E et al. 2000, Nordic Bioscience Diagnostics].

Diese verbundenen CTX-Fragmente ($\alpha\alpha$ -CTX), die nach Abbau des Typ I Kollagens in den Urin gelangen, können sehr spezifisch mit einem speziellen Crosslap-Assay gemessen werden. Dieser Assay misst exakt die Bruchstücke, die am Epitop zwischen der Sequenz 1204 und 1211 proteolytisch abgespalten wurden. Darüberhinaus wurde nachgewiesen, dass diese Kollagenabbauprodukte vornehmlich aus dem Knochen stammen [Fledelius C et al. 1997; Nordic Bioscience Diagnostics].

Knochenresorptionsmarker, insbesondere $\alpha\alpha$ -CTX, spielen bereits seit längerem eine entscheidende Rolle im Risikomanagement und in der Diagnostik bei postmenopausalen Osteoporose-Patientinnen. In Kombination mit der Knochendichtemessung können diese Marker hilfreiche Zusatzinformationen liefern, um das osteoporotische Frakturrisiko bei betroffenen Patientinnen einzuschätzen und die Effizienz einer antiresorptiven Therapie zu bewerten [Eyre DR 1997; Leeming DJ et al. 2006c].

Desweiteren wurde kürzlich von Leeming und Mitarbeitern publiziert, dass es bei Patientinnen mit ossär metastasierten Mammakarzinomen, im Vergleich zu Patientinnen ohne Knochenmetastasen, zu einem signifikanten Anstieg von Urin- $\alpha\alpha$ -CTX kommt, dessen Höhe mit der Anzahl an Knochenmetastasen korreliert [Leeming DJ et al. 2006b]. Dieser Marker könnte somit auch bei Prostatakarzinom-Patienten ein vielversprechendes diagnostisches Hilfsmittel darstellen.

1.8. Zielsetzung der Studie

Für Urologen stellt sich seit langem die Frage, ob die beiden Routineparameter PSA und tALP kompetent genug sind, um Knochenmetastasen bei Prostatakarzinompatienten aufzuzeigen.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Veränderungen des biochemischen Knochenstoffwechselfparameters $\alpha\alpha$ -CTX im Urin hinsichtlich des diagnostischen und therapeutischen Nutzens bei Patienten mit lokalisiertem, metastasiertem sowie hormonrefraktärem Prostatakarzinom, jeweils im direkten Vergleich mit PSA und tALP, zu evaluieren.

Größtes Augenmerk sollte diesbezüglich vor allem auf die diagnostische Bedeutung von $\alpha\alpha$ -CTX bei Patienten mit fortgeschrittenen Prostatakarzinomen ohne Fernmetastasen (N1M0) gerichtet werden, die eine Hochrisikogruppe für die Entwicklung von Knochenmetastasen darstellen.

Eine zusätzliche Intention war es, das Potential dieses Knochenabbauparameters zur Verlaufs- und Therapiekontrolle bei hormonrefraktären PCA-Patienten unter alleiniger Chemotherapie, sowie unter zusätzlicher Bisphosphonat-Behandlung zu ermitteln.

II. Materialien und Methoden

2.1. Patienten und Studiendesign

Die Marker $\alpha\alpha$ -CTX, PSA und tALP wurden in zwei Studien mit unterschiedlichen Patientenkollektiven evaluiert.

Querschnittstudie:

Diese prospektive klinische Studie schloss 170 Patienten mit einem histologisch gesicherten, lokalisierten Prostatakarzinom ein, die sich zwischen Januar 2004 und Juli 2005 in der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Philipps-Universität Marburg einer radikalen retropubischen Prostatektomie inklusive regionaler Lymphadenektomie unterzogen.

68 Patienten mit ähnlicher Altersstruktur und benignen urologischen Erkrankungen dienten als Kontrollgruppe.

Das Fehlen von Fern- bzw. Knochenmetastasen wurde mit folgenden gängigen diagnostischen Methoden verifiziert:

Neben der klinischen Untersuchung wurden ein Ultraschall Abdomen sowie eine Knochenszintigraphie mit ^{99m}Tc -Technetium durchgeführt. Weiterhin wurde das Staging in einigen Fällen durch eine MRT-Untersuchung oder durch zusätzliche Röntgendiagnostik ergänzt.

Vor der radikalen Prostatektomie sammelte man von den nüchternen Patienten jeweils den zweiten Morgenurin und Blutproben, die im Zentrallabor verarbeitet wurden. Nach Aliquotierung der Proben wurden diese bei -80°C asserviert.

Anschließend wurde das pathologische Staging des entnommenen Gewebes entsprechend der aktuellen TNM-Klassifikation nach Wittekind 2002 durch das Institut für Pathologie der Philipps-Universität Marburg durchgeführt.

Längsschnittstudie:

Hier wurden insgesamt 40 Patienten mit hormonrefraktären Prostatakarzinomen (HRPCA) eingeschlossen, die zwischen Dezember 2003 und Juli 2005 in der Klinik für Urologie und Kinderurologie an der Philipps-Universität Marburg eine Docetaxel-basierte chemotherapeutische Behandlung erhielten.

Für das Staging dieser Kohorte wurde dasselbe diagnostische Regime, wie bei der Querschnittstudie, herangeführt, um das Vorhandensein oder Fehlen von Knochenmetastasen zu ermitteln.

Die HRPCA-Patienten unterliefen vier Behandlungszyklen, wovon jede einzelne jeweils vier Wochen dauerte. In den Wochen eins, zwei und drei wurden jedem Patienten 35 mg/m² Docetaxel i.v. appliziert, wohingegen in der vierten Woche keine Therapie erfolgte.

Patienten mit Knochenmetastasen erhielten, zusätzlich zu diesem Schema, in der ersten Woche von jedem Zyklus 4 mg des Bisphosphonats Zoledronsäure intravenös. Eine vorherige antiandrogene Hormontherapie wurde im Beobachtungszeitraum beibehalten.

Zweiter Morgenurin und Blutproben wurden von den nüchternen Patienten vor dem ersten Behandlungszyklus, um Ausgangswerte zu erhalten, und vor jedem weiteren Therapiezyklus in Woche 1 gesammelt. Die jeweiligen Proben wurde vor der Auswertung aliquotiert und nachfolgend bei -80°C asserviert.

2.2. Bestimmung der biochemischen Marker

Die Urinproben dienten der Quantifizierung von $\alpha\alpha$ -CTX (Alpha-CTX) mittels eines enzymatimmunologischen Tests, dem sogenannten ALPHA Crosslap ELISA [Nordic Bioscience Diagnostics, Herlev, Dänemark], der kommerziell erwerblich ist.

Das Testprinzip basiert auf einem hochspezifischen monoklonalen Antikörper gegen die Aminosäuresequenz EKAHDGGR. Um ein spezifisches Signal in dem ALPHA Crosslap ELISA erhalten zu können, müssen zwei Ketten dieser Sequenz mittels Crosslinks verbunden sein.

Standard, Kontrollen und unbekannte Urinproben werden in geeignete Microtiterwells pipettiert, die mit Streptavidin beschichtet sind. Anschließend erfolgt die Zugabe eines Gemisches von biotinyliertem Antikörper und einem peroxidase-konjugiertem Antikörper. Der sich bildende Komplex zwischen CrossLap Antigen und den beiden Antikörpern bindet sich an die Streptavidinoberfläche über den biotinylierten Antikörper. Nach der Inkubation bei 2-8°C werden die Wells geleert und gewaschen. Ein chromogenes Substrat wird zugefügt und die Farbreaktion mit Schwefelsäure gestoppt. Abschließend wird die Absorption gemessen.

Für jede Probe wurde die ALPHA Crosslaps Konzentration (ng/ml) und die Kreatininkonzentration (mmol/l) ermittelt. Letztere wurde mit einer enzymatischen kalorimetrischen Methode der klinischen Chemie (Hitachi-912, Roche, Germany) gemessen und die Korrektur durch die folgende Gleichung durchgeführt:

$$\text{Korr. ALPHA CrossLap Wert } (\mu\text{g/mmol}) = \frac{\text{ALPHA Crosslaps (ng/ml)}}{\text{Kreatinin (mmol/L)}}$$

Totale alkalische Phosphatase (tALP) wurde in Heparin Plasma mittels dem klinisch-chemischen Analyzer Hitachi 917 bestimmt (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

Die Messung der PSA-Konzentration wurde in Serumproben mit dem Elecsys 2010 Analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) durchgeführt.

Die Analyse aller Laborwerte erfolgte verblindet.

2.3. Statistische Auswertung

Alle gemessenen und errechneten Daten wurden als Medianwerte \pm Standardabweichung präsentiert.

Der statistische Vergleich der verschiedenen Gruppen erfolgte unter Anwendung des nichtparametrischen Mann-Whitney U-tests sowie des nichtparametrischen Kruskal-Wallis ANOVA tests (SPSS Software 12.0, Munich, Germany).

Ein p-Wert kleiner als 0,05 kennzeichnete eine statistisch signifikante Differenz.

Generell wurde das erste Signifikanzniveau mit $p < 0,05$ (*), das zweite mit $p < 0,01$ (**) und das dritte mit $p < 0,001$ (***) gewählt.

III. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv der Querschnittstudie

In diese Studie wurden 170 Patienten mit einem histologisch bestätigten, klinisch lokalisierten Prostatakarzinom ohne Fernmetastasen (M0) eingebracht. Nach erfolgter radikaler retropubischer Prostatektomie und regionaler Lymphadenektomie wurden die Patienten hinsichtlich ihres Lymphknotenstatus in zwei Gruppen aufgeteilt. 146 Patienten waren Lymphknoten negativ (N0), wohingegen 24 Patienten bereits metastatische Absiedlungen in den Lymphknoten (N1) zeigten. Als Kontrollgruppe dienten 68 Patienten mit benignen urologischen Krankheiten. Demographische Daten dieser Studie zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2

Demographische Daten der Kontrollgruppe und der Prostatakarzinom-Patienten der Querschnittsgruppe, aufgeteilt nach \pm Lymphknoten-Metastasen

Gruppe	Kontrolle	PCa N0	PCa N1
n	68	146	24
Medianes Alter (Intervall)	62.8 J (21-79)	65.5 J (48-77) ^{ns}	62.6 J (46-71) ^{ns}
TNM Score (Proz.)	-	2(81), 3(18), 4(1)	2(25), 3(67), 4(8)
Gleason Score (Proz.)	-	4(4), 5(62), 6(16), 7(16), 8(2)	5(16), 6(21), 7(42), 8(8), 9(13)

PCa= Prostatakarzinom, N0= Lymphknoten negativ, N1= Lymphknoten-Metastasen,
TNM= Tumor Lymphknoten Metastasen , Proz.= Prozentsatz an allen Patienten einer Gruppe

Die Altersunterschiede der verschiedenen Patientenkollektive waren statistisch nicht signifikant.

Weiterhin erschließt sich aus den TNM-Stadien und dem höheren Gleason-Score, dass Patienten in der N1-Gruppe erwartungsgemäß fortgeschrittenere Krankheitsstadien aufwiesen als in der N0-Gruppe.

3.2. Auswertung

Die Medianwerte der biochemischen Laborparameter PSA, tALP und Alpha-CTX beider Gruppen (N1+N0) (siehe Tabelle 3) wurden jeweils statistisch untereinander sowie mit den Werten der Kontrollgruppe verglichen.

Tabelle 3

Markerwerte der Kontrollgruppe und der Prostatakarzinom-Patienten der Querschnittsgruppe, aufgeteilt nach \pm Lymphknoten-Metastasen

Gruppe	Kontrolle	PCa N0	PCa N1
n	68	146	24
Alpha-CTX ($\mu\text{g}/\text{mmol}$) ($\pm\text{SD}$)	0,40 (0,038-0,035)	0,37 (0,02-0,019)	0,65 (0,1-0,88)
PSA ($\mu\text{g}/\text{L}$) ($\pm\text{SD}$)	2,49 (0,41-0,35)	6,97 (0,48-0,45)	22,97 (4,36-3,67)
tALP (U/L) ($\pm\text{SD}$)	74,51 (2,96-2,85)	68,85 (1,67-1,63)	75,26 (5,14-4,81)

Entsprechend der Ausbreitung des Prostatakarzinoms zeigten Patienten mit lokal fortgeschrittenen Stadien (N1) höhere präoperative PSA-Werte [22,97 $\mu\text{g}/\text{L}$] als Patienten mit lokal begrenztem Tumor ohne

Lymphknotenmetastasen (N0) [6,97 µg/l]. Die niedrigsten Werte wurden, wie zu erwarten, bei der Kontrollgruppe festgestellt [2,49 µg/l].

Die PSA-Levels der N0-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe ($p < 0,001$) und die Werte der N1-Gruppe verglichen mit der N0-Kohorte ($p < 0,001$) lassen jeweils einen hochsignifikanten Anstieg erkennen (Grafik 1A).

Beim Vergleich der Alpha-CTX-Werte der N0-Gruppe [0,37 µg/mmol] mit der Kontrollgruppe [0,40 µg/mmol] ließ sich keine statistisch signifikante Differenz ermitteln.

Die Alpha-CTX-Parameter der (+N)-PCA-Gruppe [0,65 µg/mmol] verglichen mit der (N0)-PCA-Kohorte (Grafik 1B) waren hingegen hochsignifikant erhöht ($p < 0,001$).

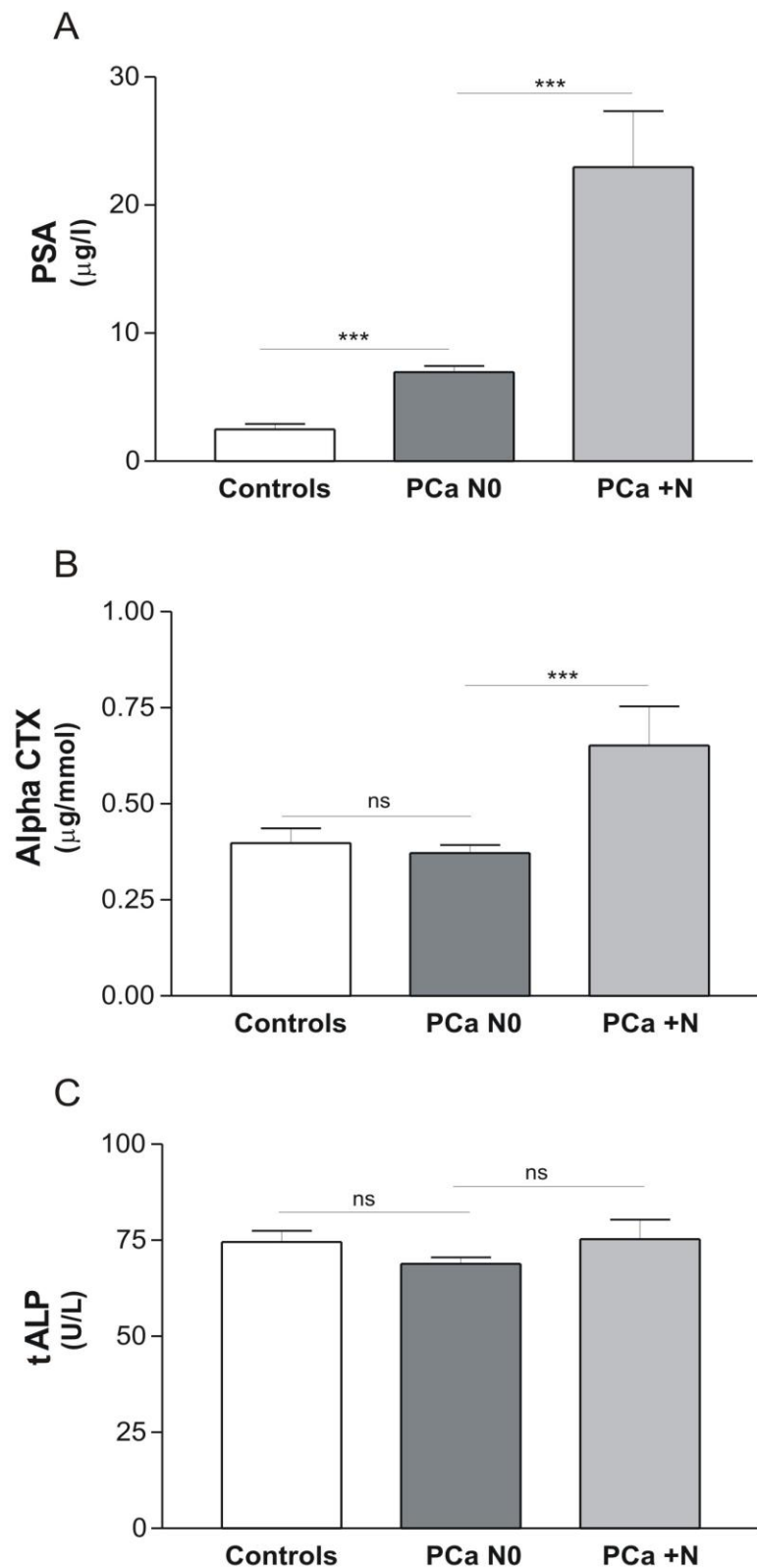
Hinsichtlich der tALP-Werte konnte in den drei verschiedenen Gruppen kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (Grafik 1C).

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass bei Männern in der N1-Gruppe, verglichen mit den zwei anderen Gruppen, die höchsten medianen Werte für PSA und Alpha-CTX gemessen wurden.

Patienten in der N0-Gruppe zeigten jedoch nur signifikant höhere PSA-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die tALP-Marker waren in allen Gruppen nahezu identisch, und es konnte somit kein Rückschluss auf die Ausbreitung der Erkrankung gezogen werden.

Ergebnisse dieser Analysen werden in der Grafik 1 dargestellt.

Grafik 1

Grafik 1: Levels von (A) PSA, (B) $\alpha\alpha$ -CTX und (C) tALP bei Prostatakarzinom-Patienten (PCa) ohne Knochenmetastasen, aufgeteilt in Kontrollgruppe (controls) und +N/N0-Gruppe
*zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen zwei Gruppen

3.3. Patientenkollektiv der Longitudinalstudie

Diese Studie schloss 40 Patienten mit einem hormonrefraktären Prostatakarzinom (HRPCA) ein, die im Hinblick auf die Existenz von Knochenmetastasen in zwei verschiedene Gruppen unterteilt wurden.

26 Männer zeigten bereits Knochenmetastasen (+BM), wobei bei 14 Patienten noch keine ossären Absiedlungen detektiert wurden (-BM).

Sechs Patienten der (+BM)-Kohorte konnten aufgrund eines Therapieabbruchs während des ersten Zyklus am Follow-Up nicht teilnehmen und wurden ebenfalls in die Analyse nicht miteinbezogen.

Demographische Zahlen dieser Studie präsentiert Tabelle 4.

Tabelle 4

Demographische Daten der HRPCA-Patienten, aufgeteilt nach
± Knochenmetastasen und Studienbesuch

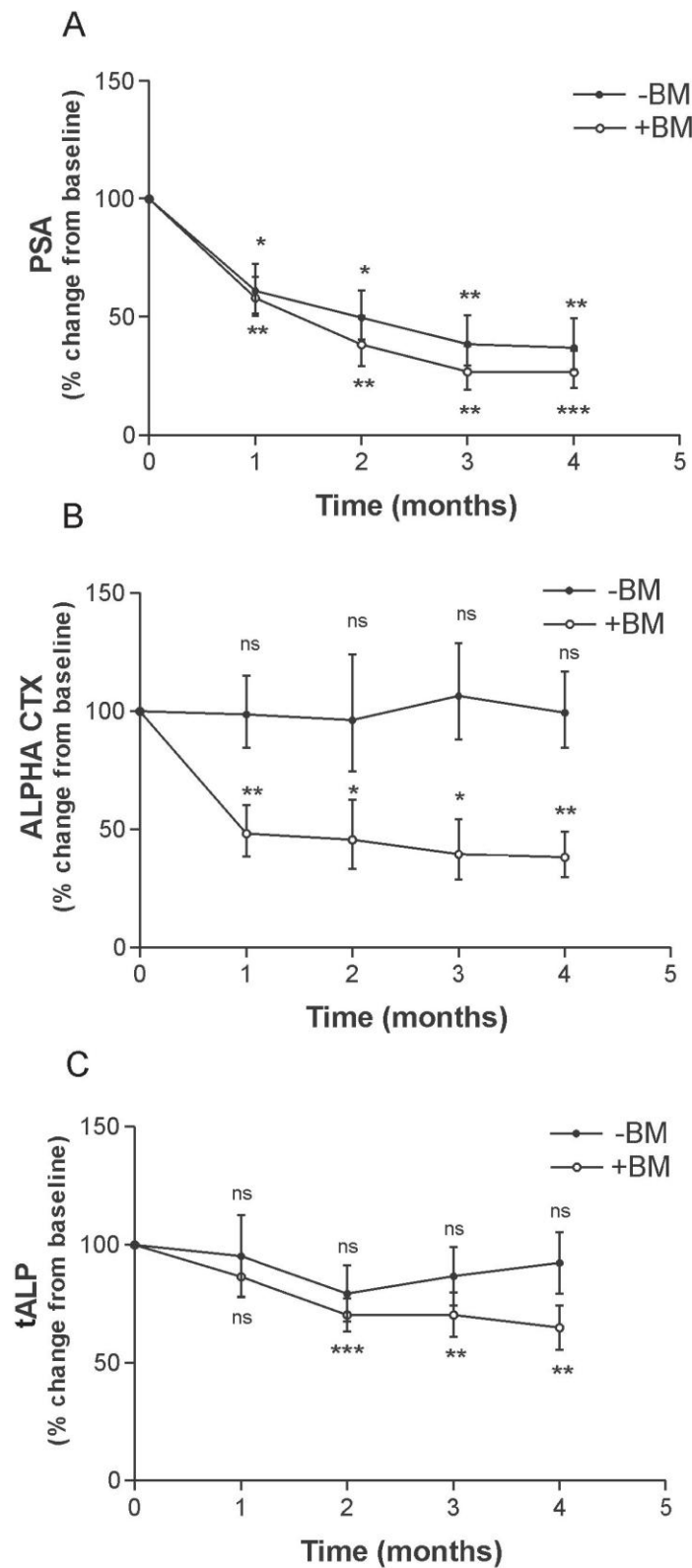
	Studienbesuch				
	0	1	2	3	4
n	40	34	34	34	34
n mit BM	26	20	20	20	20
Medianes Alter (Intervall)	72.9 J (42-87)	66.2 J (42-87)	-	-	-

BM = Knochenmetastasen

Vor dem ersten Behandlungszyklus wurden bei allen HRPCA-Patienten die Spiegel für PSA, Alpha-CTX und tALP gemessen und als Ausgangswerte definiert. Die vor jedem weiteren Zyklus erhobenen Werte dieser Parameter beider Kohorten (+BM, -BM) wurden dem jeweils zugehörigen Basiswert in Beziehung gesetzt und als relative prozentuale Veränderung in einer Verlaufsgrafik dargestellt (Grafik 2).

Die Unterschiede beider Gruppen wurden im Folgenden analysiert.

Der Baseline-Level wurde als 100% festgelegt.

Grafik 2

Grafik 2: Levels von (A) PSA, (B) $\alpha\alpha$ -CTX und (C) tALP bei Prostatakarzinom-Patienten mit (+BM) oder ohne Knochenmetastasen (-BM) bei jedem Studienbesuch

* zeigt eine signifikante Abnahme der Markerlevels zu den unterschiedlichen Therapiezeitpunkten, verglichen mit den Ausgangswerten

3.4. Auswertung

Wichtig ist im Vorhinein nochmals festzuhalten, dass Patienten ohne Knochenmetastasen (-BM) lediglich mit dem Taxan Docetaxel behandelt wurden und die (+BM)-Kohorte zusätzlich das Bisphosphonat Zoledronsäure erhielt.

Alle Werte für PSA, tALP sowie Alpha-CTX der einzelnen Zyklen (1-4) beider Therapiegruppen (BM+, BM-) wurden mit dem jeweiligen Basiswert zum Zeitpunkt 0 verglichen und die Unterschiede auf statistische Signifikanz analysiert.

PSA-Levels, die in Grafik 2A demonstriert werden, zeigten eine kontinuierliche, relative Abnahme nach jedem Behandlungszyklus in beiden HRPKA-Gruppen. Diese Regression erweist sich zu jedem Zeitpunkt in Kohorte (BM+) [PSA-Wert zum Zeitpunkt 0: 115 µg/l bzw. nach Zyklus 4: 45 µg/l] und (BM-) [PSA-Wert zum Zeitpunkt 0: 96 µg/l bzw. 44 µg/l nach Zyklus 4] als statistisch signifikant [(+BM): $p < 0.01$ nach Zyklus 1, 2 und 3; $p < 0.001$ nach Zyklus 4; (-BM): $p < 0.05$ nach Zyklus 1 und 2; $p < 0.01$ nach Zyklus 3 und 4].

Die tALP-Kurve veranschaulicht einen ähnlichen Verlauf in Gruppe (BM+). Hier ist eine signifikante Abnahme der Relativwerte für tALP nach der zweiten ($p < 0,001$), dritten ($p < 0.01$) und letzten Behandlungsphase ($p < 0.01$) zu verzeichnen (Grafik 2C). Nach dem ersten Monat lässt sich dagegen kein signifikanter Unterschied erheben [tALP-Wert zum Zeitpunkt 0: 246 U/l bzw. 185 U/l nach Zyklus 1 bzw. 120 U/l nach Zyklus 4].

Vergleicht man die relative Abnahme der tALP-Levels im (-BM)-Kollektiv, zeigt sich zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Differenz in Relation zum Ausgangswert [tALP-Wert zum Zeitpunkt 0: 89 U/l bzw. 73 U/l nach Zyklus 4].

Überdies ist nach dem zweiten Zyklus ein erneuter Anstieg der tALP-Werte zu beobachten, der ebenfalls nicht statistisch signifikant ist.

Die Grafik 2B für Alpha-CTX zeigt die Entwicklung zweier unterschiedlicher Kurven.

Demnach lässt sich in der (-BM)-Gruppe, bis auf einen leichten Anstieg im dritten Monat, ein annähernd linearer Verlauf erkennen. Zu keinem Behandlungszeitpunkt konnte ein statistisch signifikanter Unterschied der

einzelnen Alpha-CTX-Werte, verglichen mit dem Basiswert, ermittelt werden [α -CTX-Werte zum Zeitpunkt 0: 0,25 $\mu\text{g}/\text{mmol}$ bzw. 0,24 $\mu\text{g}/\text{mmol}$ nach Zyklus 4]. Die Relativwerte für Alpha-CTX haben sich somit trotz Chemotherapie mit Docetaxel nur geringfügig geändert.

Die Kurve der Patienten mit Knochenmetastasen (+BM) zeichnet sich hingegen durch eine erhebliche Abnahme der Relativwerte während des ersten Zyklus unter der Therapie mit Docetaxel sowie Zoledronsäure aus.

Es wurden hier nach dem ersten Monat Konzentrationen von Alpha-CTX gemessen, die weniger als der Hälfte vom Ausgangswert entsprachen [α -CTX-Werte zum Zeitpunkt 0: 0,89 $\mu\text{g}/\text{mmol}$ bzw. 0,43 $\mu\text{g}/\text{mmol}$ nach Zyklus 1 bzw. 0,33 $\mu\text{g}/\text{mmol}$ nach Zyklus 4].

Analysiert man den weiteren Verlauf der (+BM)-Kurve, lässt sich nach jedem Zyklus nur eine leichte Abnahme der Relativwerte für Alpha-CTX registrieren.

Untersucht man nun die relative Abnahme dieses Knochenabbaumarkers der (+BM)-Gruppe zu den verschiedenen Zeitpunkten, so zeigt sich nach jeder Behandlungsphase, verglichen mit dem Basiswert, ein signifikanter Unterschied ($p < 0.01$ nach Zyklus 1 und 4; $p < 0.05$ nach Zyklus 2 und 3).

Mithilfe der Bestimmung von Alpha-CTX ergibt sich hier die Möglichkeit, das erfolgreiche Ansprechen der Patienten der (+BM)-Gruppe auf die Zoledronsäure/Docetaxel-Therapie zu erfassen.

Die absoluten Medianwerte aller drei Marker PSA, Alpha-CTX und tALP zu jedem Zeitpunkt der Therapie fasst Tabelle 5 zusammen.

Tabelle 5

Markerwerte der HRPKA-Patienten, aufgeteilt nach
± Knochenmetastasen und Studienbesuch

	KM	Studienbesuch				
		0	1	2	3	4
Alpha- CTX (µg/mmol) (±SD)	-	0.25 (0.17-0.19)	0.23 (0.18-0.22) ^{ns}	0.21 (0.18-0.23) ^{ns}	0.23 (0.17-0.20) ^{ns}	0.24 (0.18-0.21) ^{ns}
	+	0.89 (0.64-0.79)	0.43 (0.25-0.29)**	0.35 (0.23-0.27)*	0.31 (0.20-0.25)*	0.33 (0.19-0.22)**
tALP (U/L) (±SD)	-	89 (54-62)	76 (39-45) ^{ns}	70 (35-40) ^{ns}	76 (60-73) ^{ns}	73 (38-43) ^{ns}
	+	246 (178-221)	185 (142-178) ^{ns}	125 (92-115)***	111 (78-95)**	120 (65-76)**
PSA (µg/L) (±SD)	-	96 (170-263)	120 (189-263)*	115 (201-329)*	56 (133-285)**	44 (94-177)**
	+	115 (142-212)	119 (141-205)**	74 (109-179)**	34 (57-103)**	45 (67-111)***

KM = Knochenmetastasen, SD = Standardabweichung

* kennzeichnet einen signifikanten Unterschied zwischen dem Wert jedes Therapiezeitpunktes und dem Ausgangswert

In Tabelle 5 wird offensichtlich, dass bereits der absolute Basiswert von Alpha-CTX in der (+BM)-Kohorte (0.89 µg/mmol) im Vergleich zur Gruppe ohne Knochenmetastasen (BM-) (0,25 µg/mmol) wesentlich erhöht ist.

Im Anschluss an 2 Zyklen kombinierter Docetaxel- und Zoledronsäuretherapie der (BM+)-Kohorte, die mit einem starken Abfall der absoluten Alpha-CTX-Konzentration einherging, war in beiden HRPKA-Gruppen eine auffallend starke Annäherung der Werte zu erheben.

Einen sehr ähnlichen Verlauf verzeichneten die Absolutwerte für tALP.

So haben sich die Ausgangswerte beider Kollektive [+BM (246 U/L), -BM (89 U/L)] vor Therapiebeginn ebenfalls beträchtlich unterschieden und sich während der folgenden Zyklen weiter angeglichen. Die absoluten PSA-Konzentrationen des (-BM)-Kollektivs sind bis auf den ersten Zyklus beständig gesunken.

Derselbe Verlauf lässt sich für die (+BM)-Gruppe konstatieren, jedoch konnte man weiterhin einen leichten Anstieg nach dem letzten Zyklus beobachten.

Die PSA-Absolutwerte in beiden Behandlungsgruppen haben sich ebenfalls kontinuierlich angenähert und waren nach der letzten Phase fast identisch [+BM (45 µg/l) vs. -BM (44 µg/l)].

IV. Diskussion

Hier liegt die erste Therapiestudie vor, die Longitudinaldaten des neuen Knochenresorptionsmarkers Alpha-CTX mit zwei Routinemarkern (PSA, tALP) bei Patienten mit verschiedenen Stadien eines Prostatakarzinoms vergleicht.

Die Laborparameter wurden in zwei verschiedenen Studien mit jeweils unterschiedlichen Patientenkollektiven ermittelt.

In der Querschnittstudie wurden Prostatakarzinom-Patienten mit und ohne Lymphknotenmetastasen einbezogen, die noch keine ossären Metastasen aufwiesen. Beiden Gruppen N1 und N0 wurde eine Kontrollgruppe gegenübergestellt, dessen Werte untereinander verglichen und statistisch analysiert wurden.

Entscheidendes Ziel dieser Erhebungen war es, die Ausbreitung der Erkrankung mithilfe der Werte für PSA, tALP und Alpha-CTX einzuschätzen.

Zusammengefasst lässt sich hierbei Folgendes festhalten:

tALP war in beiden Kollektiven im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant erhöht. Allerdings zeigten die PSA-Werte beider Karzinom-Gruppen hochsignifikante Anstiege, verglichen mit der Kontrollgruppe und jeweils untereinander. Patienten mit fortgeschrittenen Prostatakarzinomstadien (N1) wiesen erwartungsgemäß die höchsten Werte auf.

Alpha-CTX war bei lymphknotenpositiven Prostatakarzinompatienten (N1) hochsignifikant erhöht, verglichen mit der N0-Gruppe, wohingegen bei lymphknotennegativen Patienten, im Vergleich zur Kontrollgruppe, kein signifikanter Unterschied beobachtet werden konnte.

In der Longitudinalstudie wurden Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom mit und ohne Knochenmetastasen involviert, die im Rahmen mehrerer Therapiezyklen mit Docetaxel/Zoledronat, beziehungsweise nur Docetaxel, behandelt wurden.

Der Verlauf der drei Marker sollte dazu dienen, den Therapieerfolg zu bewerten und hinsichtlich Alpha-CTX sowie tALP einen Rückschluss auf den Metabolismus der Knochenmetastasen ziehen zu können.

Diese Studie lieferte folgende Resultate:

Patienten der (+BM)-Gruppe wiesen die höchsten Alpha-CTX-Werte auf, verglichen mit den Patienten der (-BM)-Kohorte. Dieser Parameter scheint somit, in Kombination mit beiden Routinemarkern PSA und tALP, einen sinnvollen Stellenwert in der Evaluierung von Knochenmetastasen einnehmen zu können. Die prozentuale Abnahme der Alpha-CTX- und tALP-Werte bei (+BM)-Patienten im Laufe der Behandlungsphasen war signifikant, verglichen mit den Ausgangswerten, jedoch nicht in den beiden (-BM)-Gruppen.

Die PSA-Levels beider HRPKA-Gruppen zeigten demgegenüber eine signifikante kontinuierliche Abnahme zu jedem Zeitpunkt.

Zahlreiche Studien der vergangenen Jahre lieferten entscheidende Hinweise darauf, dass biochemische Stoffwechselmarker, im Gegensatz zu traditionellen bildgebenden Verfahren, das Potential besitzen bereits früh Knochenmetastasen aufzuzeigen [Koopmans N et al. 2007; Leeming DJ et al. 2006; Garnero P et al. 2000].

Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) ist heutzutage, in Kombination mit der klinischen Untersuchung sowie den radiologischen Befunden, der gebräuchlichste Parameter für die Diagnostik und das Staging des Prostatakarzinoms.

Weiterhin dient der PSA-Wert dazu, das Ansprechen der systemischen Behandlung bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom zu bewerten und zudem als Nachsorgemarker, um ein eventuelles Auftreten von Rezidiven frühzeitig zu erkennen.

Trotz des umfassenden Nutzens der PSA-Bestimmung konnte in einer Studie von Thompson und Mitarbeiter gezeigt werden, dass bei getesteten Männern mit einem PSA-Normalwert bis 4 ng/ml in bis zu 26.9% der Fälle mithilfe der Prostatabiopsie (mindestens sechs Proben) ein Karzinom diagnostiziert wurde [Thompson IM et al. 2004]. Diese Ergebnisse wurden durch eine weitere Studie gestützt, die zudem belegt, dass Männer mit hochnormalen PSA-Werten ein höheres Langzeitrisiko besitzen an einem Prostatakarzinom zu erkranken, als Männer mit niedrigeren Werten.

Höheres Alter der Probanden war zugleich ein Faktor, der dieses Risiko noch weiter ansteigen ließ [Fang J et al. 2001].

Demnach ist stets mit einem Auftreten von falsch-negativen Diagnosen eines Prostatakarzinoms zu rechnen.

Diese Ergebnisse werfen die Frage auf, ob neben der Bestimmung des PSA-Werts zur Diagnostik und Therapie-Monitoring eines metastatischen Skelettbefalls auch andere spezifische Marker existieren.

Das PSA wird in hohem Maße in Prostatakarzinomzellen sowie in normalen Prostataepithelzellen exprimiert und ist folglich hilfreich zur Beobachtung des Tumorverhaltens.

Physiologischerweise ist dieser Marker nicht spezifisch für Knochenmetastasen und demzufolge als Indikator dieses malignen Prozesses, in dem Osteoblasten und Osteoklasten die größte Rolle spielen, schlecht geeignet.

Die totale alkalische Phosphatase (tALP) ist derzeit noch der am häufigsten verwendete Labormarker, um einen pathologisch vermehrten Knochenumbau bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom zu detektieren. Hierbei können stark erhöhte Werte dieses Knochenformationsparameters gemessen werden, da hauptsächlich sklerotische Knochenläsionen entstehen. tALP setzt sich aus verschiedenen Isoformen zusammen, wobei nur etwa 50% aus dem Knochen und der Rest unter anderem aus Leber, Nieren und Gallengängen stammen [Fohr B et al. 2003].

Alpha-CTX ist ein hochspezifischer Knochenresorptionsmarker, der während des pathologischen Umbaus im Bereich von Knochenmetastasen vermehrt freigesetzt wird. Es kommt zu einer Dysregulation des normalen Knochenstoffwechsels mit vermehrten Resorptionsvorgängen an neu formiertem Knochen. Obwohl bei Patienten mit Knochenmetastasen eines Prostatakarzinoms die Knochenformation in den befallenen Regionen im Gegensatz zur Knochenresorption stark überwiegt, lässt sich eine Mischung aus osteosklerotischen und osteolytischen Läsionen in enger Nachbarschaft nachweisen [de la Piedra C et al. 2003].

Die hier vorliegenden Daten demonstrieren, dass es mithilfe des PSA-Werts nicht eindeutig möglich ist zwischen Patienten mit und ohne Lymphknotenmetastasen zu unterscheiden. Dabei ist nämlich zu beachten, dass der Parameter bereits bei N0-Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe erhöht ist (Grafik 1A). Stark erhöhte PSA-Werte lassen lediglich eine Verdachtsdiagnose auf das Vorhandensein von nodulären Filiae zu.

Im Gegensatz dazu lässt die Höhe des Alpha-CTX-Werts viel eher einen Zusammenhang mit einem metastasiertem Prostatakarzinom erkennen, als die beiden Routinemarker PSA und tALP.

Unsere Erhebungen führen zu dem Schluss, dass Patienten mit einem hohen Risiko für zukünftige ossäre Metastasen (insbesondere N1-Patienten mit noch negativer Knochenszintigraphie) mithilfe Alpha-CTX plus Routinemarkern bereits frühzeitig erkannt werden könnten. Hiermit wäre es denkbar, dass schon vor szintigraphisch detektierbaren Herden und klinischen Beschwerden entscheidende therapeutische Interventionen erfolgen. Diese Vermutungen müssen allerdings erst in Longitudinalstudien mit großen Patientenkollektiven bestätigt werden.

Es existieren nur wenige Auswertungen über biochemische Stoffwechselfparameter, die bei Prostatakarzinompatienten mit und ohne Lymphknotenmetastasen erhoben wurden.

Ein Teil unserer Autorengruppe hat kürzlich, ebenfalls prospektiv, einige Marker bei Patienten mit lokalisiertem und metastasiertem Prostatakarzinom untersucht und ist zu teilweise konträren Ergebnissen gekommen [Hegele A et al. 2007].

PSA zeigt im Vergleich zu unserer Querschnittstudie dieselben Verläufe, wobei ein hoher Wert gut mit einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium korreliert. Dennoch wird berichtet, dass bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen, im Gegensatz zu unseren Erhebungen, signifikant erhöhte tALP-Werte gemessen wurden, verglichen mit der Kontrollgruppe. Die Ursache dieser Diskrepanz ist unklar und sollte deshalb in einer zusätzlichen Studie mit einer höheren Patientenzahl geklärt werden.

Ferner konnten hier keine signifikant erhöhten α -CTX-Werte bei N1-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe eruiert werden. Dieser Unterschied lässt sich dadurch erklären, dass in dieser Studie CTX nicht in Urinproben gemessen wurde, sondern in EDTA-Plasma.

In einer weiteren Studie von Jung und Mitarbeiter wurde der diagnostische sowie prognostische Nutzen von 10 unterschiedlichen Serummarkern bei Patienten mit lokalisiertem und metastasiertem Prostatakarzinom analysiert [Jung K et al. 2004]. Dabei stellte sich heraus, dass vor allem die Knochenformations- und der Osteoklastogenesemarker Osteoprotegerin (OPG) signifikant bei Patienten mit ossären Metastasen erhöht waren. OPG zeigte auch das größte Potential zwischen M0 und M1-Stadien differenzieren zu können. Bemerkenswert ist dennoch, dass der Knochenresorptionsmarker BSP (bone sialoprotein) der einzige Parameter ist, der schon in der N1M0-Gruppe erhöht war.

Die α -CTX-Werte waren nur bei diesem Patientenkollektiv leicht erhöht. Plasma- α -CTX konnte hier lediglich ein Nutzen zur Einschätzung der Prognose zugesprochen werden, wobei erhöhte Levels in diesem Fall mit einer kürzeren Überlebenszeit einhergingen.

Erwähnenswert ist die Tatsache, dass diese Patienten mit antiandrogener Hormontherapie behandelt wurden, welche zu erheblichen Veränderungen im Knochenmetabolismus führen kann [Diamond T et al. 1998]. Dies war bei unserer Untersuchung nicht der Fall, so dass eine Beeinflussung der Marker durch eine Hormontherapie ausgeschlossen werden kann.

In der Longitudinalstudie wurde das Verhalten der Biomarker PSA, tALP und Alpha-CTX bei HRPKA-Patienten unter palliativer Behandlung evaluiert.

Alpha-CTX und tALP blieben unbeeinflusst durch die Docetaxel-Therapie in der (–BM)-Gruppe, demgegenüber zeigte sich aber eine Abnahme beider Werte in der (+BM)-Gruppe durch die ergänzende Zoledronat-Behandlung. Zusätzlich kann die klare Tendenz beobachtet werden, dass die tALP-Levels leicht unter Docetaxel in der (–BM)-Kohorte absinken, was bei ALPHA-CTX nicht der Fall ist.

Die Alpha-CTX-Werte fallen bereits nach einem Monat unter Docetaxel/Zoledronat-Therapie in der (+BM)-Gruppe signifikant ab. Im

Gegensatz dazu lässt sich bei den tALP-Werten erst nach zwei Monaten eine signifikante Abnahme verzeichnen. Die Ursache hierfür könnte in den unterschiedlichen Geschwindigkeiten der verschiedenen Phasen der Knochenresorption und –formation begründet sein. So dauert die resorptive Phase von Knochengewebe physiologischerweise etwa drei Wochen, jedoch das Auffüllen der Lakunen mit neuem Knochenmaterial drei bis fünf Monate [Keck A-V et Pecherstorfer M 2003]. Während des beschleunigten metastatischen Knochenumbaus bleibt die Knochenresorption ein dynamischerer Prozess, dem ein verzögerter Knochenformationzyklus folgt. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Alpha-CTX, verglichen mit tALP, eine höhere Spezifität für das Monitoring der tumorinduzierten Osteopathie-Therapie aufweist und folglich dafür besser geeignet ist. Die Einschätzung des Erfolgs der Bisphosphonattherapie und die Evaluierung eines Skelettbefalls mithilfe PSA und tALP scheint hier weniger sinnvoll, da diese Werte durch die Docetaxelbehandlung beeinflusst werden. Das gilt insbesondere für PSA, dessen Werte in beiden Gruppen einer kontinuierlichen Abnahme unterliegen.

In unserer Studie erreichten die medianen Alpha-CTX-Werte in der (+BM)-Gruppe nach zweimonatiger Docetaxel/Zoledronsäure-Therapie annähernd dieselben Werte wie in der (–BM)-Kohorte. Dieser Verlauf weist auf eine Normalisierung des metastatischen Knochenumbaus dieser Patienten durch die antiresorptive Bisphosphonattherapie hin.

Hegele und Mitarbeiter konnten weiterhin herausarbeiten, dass bei ossär metastasierten HRPKA-Patienten unter Kombinationstherapie mit Docetaxel/Zoledronsäure, die Abnahme der Knochenresorptions-Parameter (insbesondere ALPHA-CTX) mit einer Schmerzreduktion (bzw. Reduktion der Schmerzmedikation) und folglich mit einer Steigerung der Lebensqualität korreliert. Bei Patienten mit alleinigem PSA-Abfall zeigt sich nicht immer eine subjektive Verbesserung der Beschwerden, erfasst anhand einer visuellen 10-Punkte Schmerzskala. Diese Daten müssen jedoch noch an einem größeren Patientenkollektiv überprüft werden [Hegele A et al. 2006].

Die PSA-Medianwerte unserer Erhebungen waren, im Gegensatz zu den ALPHA-CTX-Werten, zu jedem Behandlungszeitpunkt in beiden HRPCA-Gruppen beinahe einheitlich, was darauf schließen lässt, dass PSA in erster Linie für die Überwachung der Docetaxel-Therapie des Primärtumors dienlich ist, jedoch Rückschlüsse auf das ossäre Remodeling limitiert sind.

Ebenfalls konnte ein Trend zur Normalisierung der medianen tALP-Werte in der (+BM)-Kohorte beobachtet werden, wenngleich die relative prozentuale Abnahme vom Ausgangswert in beiden Behandlungsgruppen etwa gleich war. Demzufolge ist tALP dem Alpha-CTX zum Monitoring einer Zoledronattherapie bei ossären Metastasen unterlegen.

Weitere Studien unterstützen unsere Ergebnisse. In Erhebungen von Lein und Mitarbeiter wurden Patienten mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom in zwei Gruppen (mit/ohne Krankheitsprogression) aufgeteilt und fünf Knochenstoffwechselfparameter im Vergleich mit PSA plus tALP untersucht. Zudem erhielten beide Patientengruppen über 60 Wochen eine Zoledronsäuretherapie.

Die Anfangskonzentrationen der 5 Knochenmarker waren im Vergleich der beiden Gruppen nicht signifikant verschieden.

Während der Behandlung verzeichnete Beta-CTX ($\beta\beta$), als Marker der Knochenresorption an reifen Knochen, den größten Abfall unter allen Parameter. Abschließend wurde aus den gesammelten Ergebnissen gefolgert, dass mit PSA, sowie ergänzender Zuhilfenahme der Knochenstoffwechselmarker, eine bessere Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Progression möglich ist [Lein M et al. 2007].

Da in unseren Analysen Alpha-CTX beurteilt wurde, kann man hier keine direkte Beziehung zu den Resultaten der eben genannten Studie herstellen. Jedoch zeigt sich auch bei Lein und Mitarbeiter, dass ein Kollagenmarker in Kombination mit PSA und tALP ein höheres diagnostisches Potential besitzt, als beide Routinemarkers alleine.

Leeming und Mitarbeiter führten eine weitere Studie durch, um den relativen Nutzen von acht Knochenmarkern zur Detektion von ossären Metastasen bei Patienten mit Prostata-, Mamma und Bronchialkarzinom

zu beurteilen. Die Anwesenheit und das Ausmaß der Knochenmetastasen wurde durch bildgebende Techniken (CT und/oder MRT) und Technetium-99m-Szintigraphie verifiziert. Zudem wurde die Anzahl der Knochenmetastasen protokolliert, und die Skelettbelastung erfolgte nach der Klassifikation von Soloway. Hierbei bezog sich der Soloway-Score 0 auf Patienten ohne nachweisbare Knochenmetastasen und der Score-Wert 4 auf Patienten mit einem metastatischen Befall der Rippen, der Wirbelsäule sowie dem Beckenskelett von mehr als 75% („super scan“) [Soloway MS et al. 1988].

Es konnte ein einheitliches Muster von signifikant erhöhten Resorptionsmarkern bei Patienten (vor allem mit Prostata- und Mammakarzinom) mit Knochenmetastasen im Vergleich zu jenen ohne Metastasen beobachtet werden.

Die relative Reaktionsfähigkeit der Biomarker wurde ermittelt, um Einsichten über ihre relative Sensitivität zur Erkennung einer Skelettbeteiligung zu gewinnen. Der folgende Plot zeigt einen Trend zu höheren relativen Konzentrationsanstiegen von Urin-Alpha-CTX verglichen mit den anderen Parametern. Mit steigendem Soloway-Score werden diese Differenzen deutlicher herausgestellt (siehe Abb. 9).

Soloway Score 0: Patienten ohne Knochenmetastasen

Soloway Score 1: Patienten mit < 5 Knochenmetastasen

Soloway Score 2: Patienten mit < 20 Knochenmetastasen

Soloway Score 3: Patienten mit > 20, aber weniger als ein „super scan“

Soloway Score 4: Patienten mit „super scan“

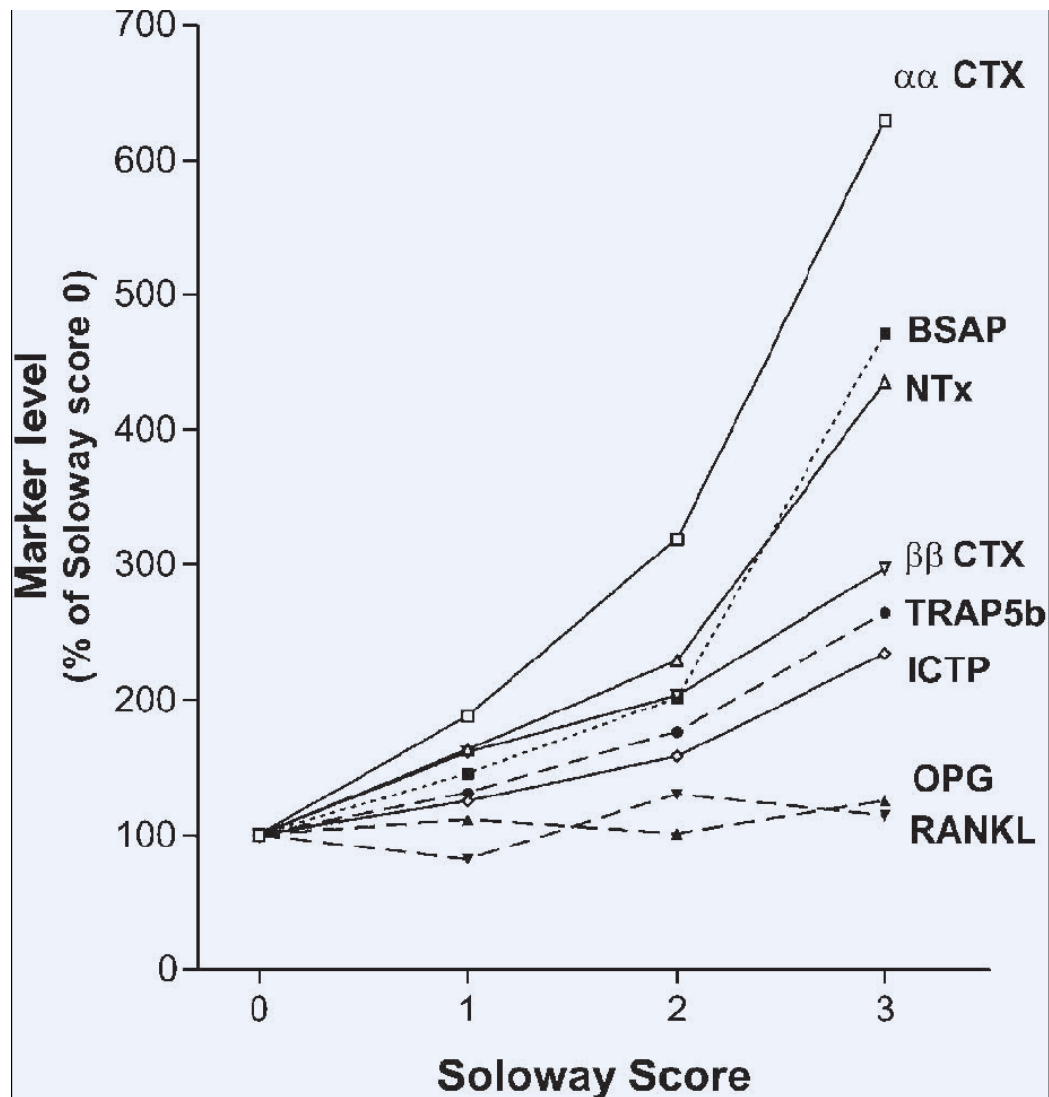


Abb. 9: Relative Anstiege bei Markern der Knochenresorption, Knochenformation und Osteoklastogenese, als eine Funktion des Ausmaßes des metastatischen Skelettbefalls bei 132 Mamma-und Prostatakarzinom-Patienten. Die relativen Anstiege sind als Prozentsatz der Konzentrationen von Patienten mit Soloway-Score 0 angegeben (Leeming DJ et al. 2006a)

Da die frühzeitige Diagnostik von Knochenmetastasen das entscheidende Ziel in der Verlaufsdiagnostik von Krebspatienten ist, wird das größte Interesse auf das Potential der Marker zur Unterscheidung zwischen Soloway Score 0 und 1 gerichtet.

Bis auf OPG und RANKL waren bei den Patienten alle anderen Parameter signifikant erhöht. In einer weiteren Studie zeigte sich, dass die beiden Osteoklastogenesemarker ungeeignet sind, die Schwere der metastatischen Knochenerkrankung bei Prostatakarzinompatienten widerzuspiegeln [Jung K et al. 2003].

Hervorzuheben ist die Tatsache, dass Alpha-CTX in jeder Soloway-Kategorie der am beständigsten reagierende Biomarker war. Ferner deutet sich an, dass dieser Marker der sensitivste Kollagenabbau-marker ist, um fortgeschrittenen, durch Knochenmetastasen induzierten, Knochenumbau aufzudecken [Leeming DJ et al. 2006a]. Darüberhinaus kann die Bestimmung von ALPHA-CTX im Urin erfolgen.

Diese Daten decken sich mit unseren Ergebnissen, die vermuten lassen, dass mit Unterstützung von Urin-Alpha-CTX das Monitoring und die Früherkennung von Knochenmetastasen ermöglicht werden kann. Gegenwärtig stützt sich die Diagnostik von Knochenmetastasen überwiegend auf bildgebende Verfahren wie die Szintigraphie mit ^{99m}-Technetium. Obwohl diese nuklearmedizinische Untersuchung sensitiver als die konventionelle Röntgenuntersuchung ist und sogar quantitative Informationen über die Skelettbeteiligung liefern kann, ist sie strahlenbelastender, invasiver, zeitaufwendiger und zudem teurer. Darin liegt der Nachteil für routinemäßige, engmaschige Kontrollen des Knochenstoffwechsels.

Diese Einschränkungen der bisherigen Methoden sprechen daher für einen notwendigen Bedarf an ergänzenden diagnostischen Hilfsmitteln, wie biochemischen Knochenmarkern.

V. Zusammenfassung

Das Skelett ist ein sehr häufig von Metastasen befallenes Organ und stellt beim Prostatakarzinom den primären Ort für ihr Auftreten dar.

Die Mehrzahl der an Krebs erkrankten Patienten verstirbt nicht am Primärtumor selbst, sondern häufiger an den Folgen der Metastasierung. Die metastatische Osteopathie beeinflusst, aufgrund stark erhöhter Morbidität bei deutlich reduzierter Lebensqualität, entscheidend den Krankheitsverlauf der Patienten. Neben den zahlreichen Folgen der Knochenmetastasierung für die Prostatakarzinompatienten, wie Schmerzen, pathologischen Frakturen mit zum Teil einhergehender Querschnittssymptomatik und karzinomassoziierter Hyperkalzämie, stellt die Diagnostik und Therapie nicht nur eine große Herausforderung an den Urologen, sondern wegen des oft langen Krankheitsverlaufs, auch an die finanziellen Ressourcen unseres Gesundheitssystems.

Eine frühzeitige Diagnostik und zeitnah einsetzende therapeutische Interventionen sind in der Behandlung von Knochenmetastasen zwar äußerst wünschenswert, jedoch anhand der derzeit verfügbaren diagnostischen Mittel nur beschränkt möglich. Zum Nachweis kleinster metastatischer Knochenabsiedlungen reicht die Sensitivität der etablierten radiologischen und szintigraphischen Verfahren nicht aus. Die humoral induzierte Tumorosteopathie ist morphologisch stumm und manifestiert sich oft erst im Spätstadium durch eine zufällig entdeckte Hyperkalzämie. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist sie oftmals schon weit fortgeschritten und bietet für eine dann einsetzende pharmakologische Therapie ungünstige Voraussetzungen.

Die Entdeckung neuer spezifischer Biomarker des Knochenmetabolismus hat daher die Frage nach ihrer Nutzbarkeit hinsichtlich der Frühdiagnose von Knochenmetastasen aufgeworfen und sie in jüngster Zeit ins Zentrum onkologischer Forschung gestellt. Hierbei ist nicht nur der diagnostische Aspekt von Interesse, sondern gleichwohl die Aussagekraft der Parameter für die anschließende antiosteolytische Behandlung.

Zusammenfassend lassen sich aus den hier vorliegenden Ergebnissen folgende Aussagen treffen:

Urin-Alpha-CTX (quervernetztes nicht-isomerisiertes carboxyterminales Telozeptid des Kollagens Typ I, $\alpha\alpha$ -CTX) zeigte bei hormonrefraktären Prostatakarzinom-Patienten (HRPCA) mit Knochenmetastasen den größten Anstieg im Vergleich zu Patienten ohne Knochenmetastasen. Dieser Parameter scheint somit nützliche Zusatzinformationen zu liefern, um die Ausdehnung des Tumors hinsichtlich möglicher ossärer Fernmetastasen zu bewerten. Weiterhin zeigte der Urin-Marker keine Beeinflussung durch die chemotherapeutische Docetaxel-Therapie bei Patienten ohne Knochenmetastasen (-BM), jedoch konnte in der HRPCA-Gruppe mit Knochenmetastasen (+BM) unter kombinierter Docetaxel/Zoledronsäure-Behandlung eine signifikante Abnahme der Alpha-CTX-Levels beobachtet werden.

Die Ergebnisse unterstreichen die Wertigkeit und Spezifität dieses neuen Urinmarkers zum Monitoring einer „bone targeting“-Therapie.

Alpha-CTX war zugleich der einzige Marker, dessen Verlauf sich als unabhängig vom Primärtumor der Prostata erwies. Ein signifikanter Anstieg des Parameters konnte erst bei Patienten mit metastatischen Absiedlungen in Lymphknoten (N1M0) beobachtet werden. Das lässt darauf schließen, dass Alpha-CTX für die Erkennung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die bereits ein hohes Risiko für versteckte ossäre Mikrometastasen haben, einen sinnvollen Stellenwert einnehmen könnte. Trotzdem muss vor Etablierung dieses neuen Biomarkers in der klinischen Praxis im Rahmen von Longitudinaluntersuchungen geklärt werden, inwieweit die erhöhten Alpha-CTX-Levels bei N1M0-Patienten, welche eine Hochrisikogruppe darstellen, auf bereits vorhandene, aber durch die Bildgebung nicht detektierbare Knochenabsiedlungen hinweisen. Überdies bleibt es zukünftigen Untersuchungen vorbehalten zu klären, ob bildgebende Verfahren, insbesondere die Szintigraphie, durch den Einsatz von ossären Biomarkern zur frühzeitigen Detektion einer Knochenmetastasierung bei Patienten mit malignen Neoplasien ersetzt werden können. Ein paralleles Monitoring von Biomarkern und röntgenologischen Techniken an einem großen Pool von Prostatakarzinompatienten wäre notwendig, um das vielversprechende Potential von Alpha-CTX sowie anderer Knochenstoffwechselfparameter weiter zu untermauern.

Summary

The skeleton is a frequently targeted organ and constitutes the primary site affected by metastases arising from prostate cancer.

The majority of patients afflicted by cancer do not succumb to the primary tumor, but rather to its metastases. Metastatic bone involvement influences, by virtue of the associated increase in morbidity as well as considerably decreased quality of life, the progression and course of the disease. Next to the numerous sequelae of bone metastases for patients suffering from prostate cancer, such as pain, pathologic fractures possibly associated with spinal cord involvement and/or hypercalcemia, the diagnosis and therapy constitute a major challenge not only to the urologist, but also to the financial resources of health care system. An early diagnosis and prompt therapeutic intervention pertaining to the treatment of bone metastases are highly desirable, but rather limited considering the currently available diagnostic tools. Established radiologic and szintigraphic procedures are not sensitive enough to detect the most tiny of metastatic foci. The humorally induced pathological bone changes are often not detected by imaging studies, but rather incidentally only in the later stages as hypercalcemia. Hence, at the time of diagnosis the metastatic spread is often quite advanced, concomitantly proving difficult and disadvantageous for pharmacological intervention.

The discovery of novel specific biomarkers of bone metabolism has thus raised the question about the utility of such markers regarding the early detection of bone metastases and has become the center of oncologic research.

Utilization of biomarkers is not solely of interest regarding the diagnostic aspect, but also for monitoring the course of subsequent antiosteolytic therapy.

The results presented of this thesis may be summarized as follows: The biomarker urine- α -CTX (crosslinked non-isomerized c-telopeptide fragments of type-I collagen, $\alpha\alpha$ -CTX) showed the most significant rise in

hormone refractory prostatic cancer patients (HRPCA) with metastases compared to patients without metastases. This parameter hence seems to provide useful additional information concerning tumor expansion owing to bone metastases. In addition this biomarker (detection in urine) decreased significantly in HRPCA-patients with bone metastases (+BM) undergoing chemotherapy with docetacel/zolendronate, but did not display any changes in patients without bone metastases (-BM) undergoing chemotherapy with docetaxel. These results underline the value and specificity of this novel biomarker in monitoring 'bone-targeting' therapies.

At the same time, alpha-CTX was the only marker that displayed independence from growth of the primary tumor in the prostate. A significant increase of this marker could only be observed after lymph node involvement (N1M0). This suggests that alpha-CTX may be a useful biomarker for patients with locally progressed prostatic cancer, who may have an increased risk of hidden micrometastases.

However, in order to establish a role for this biomarker in clinical practice, it needs to be determined -in the framework of longitudinal studies- to which extent increased alpha-CTX levels in N1M0-patients (which represent a risk population) can point to metastatic lesions that have not yet been detected by conventional imaging studies.

Besides, it remains to be determined by future studies whether imaging procedures, in particular szintigraphy, may be replaced by early detection of bone metastases utilizing biomarkers in patients afflicted by malignancies. Parallel monitoring of changes in biomarkers as well as imaging in a significant population of patients with prostate cancer would be necessary in order to corroborate the promising potential of alpha-CTX plus other markers of bone metabolism as a (i) diagnostic tool as well as (ii) device to monitor success of therapeutic interventions.

VI. Literaturverzeichnis

- 1) **Abul FT, Arun N, Abu-Assi MA, Asbeutah AM (2007):** Transrectal ultrasound guided biopsy for detecting prostate cancer: can random biopsies be reduced using the 4-dimensional technique? *Int Urol Nephrol.* 39(2):517-524.
- 2) **Al-Maghrabi JA (2007):** The role of human papillomavirus infection in prostate cancer. *Saudi Med J.* 28(3):326-333.
- 3) **Altwein JE (2003):** „Prostatakarzinom“ aus: Rübben H. „Uroonkologie“ 3. Auflage Springer Verlag, Seite 169ff.
- 4) **Altwein JE, Rübben H (1991):** Urologie, 3. Ausgabe, Stuttgart, Enke Verlag, Seite 231.
- 5) **Amo FH, Verdu Tartajo F, Diez Cordero JM, Lledo Garcia E, Bueno Chomon G, Leal Hernandez F (1997):** Reliability of CT for determining lymphatic involvement in patients with prostate cancer. *Arch Esp Urol.* 50(5):464-468.
- 6) **Auclerc G, Antoine EC, Cajfinger F, Brunet-Pommeyrol A, Agazia C, Khayat D (2000):** Management of advanced prostate cancer. *Oncologist.* 5(1):36-44.
- 7) **Avbersek-Luznik, Gmeiner-StoparT, Marc J (2007):** Activity or mass concentration of bone-specific alkaline phosphatase as marker of bone formation. *Clin Chem Lab Med.* 45(8):1014-1018.
- 8) **Belka C, Ganswindt U (2006):** Recurrence of prostate cancer - value of salvage radiotherapy. *Der Urologe [A].* 45(10):1266-1270.
- 9) **Bestmann B, Loetters C, Diemer T, Weidner W, Kuchler T, Rohde V (2007):** Prostate-specific symptoms of prostate cancer in a German general population. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 10(1):52-59.

-
- 10) **Beyersdorff D, Hamm B (2004):** Leitlinien der deutschen Röntgen-gesellschaft zur bildgebenden Diagnostik. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 039/075.
 - 11) **Böcker W, Denk H, Heitz PH (2004):** Pathologie, 3. Auflage, Urban & Fischer Verlag.
 - 12) **Bostwick DG (1996):** Prospective origins of prostate carcinoma. Prostatic intraepithelial neoplasia and atypical adenomatous hyperplasia. *Cancer*. 78(2):330-336.
 - 13) **Braun KP, May M, Helke C, Hoschke B, Ernst H (2007):** Endoscopic therapy of a massive rectal bleeding after prostate biopsy. *Int Urol Nephrol*. 39(4):1125-1129.
 - 14) **Brawer MK (2006):** Hormonal therapy for prostate cancer. *Rev Urol*. 8 Suppl 2:S35-47.
 - 15) **Chen WM, Yang CR, Ou YC, Cheng CL, Kao CL, Kao YL, Ho HC, Su CK, Chiu KY, Chen JT (2003):** Clinical outcome of patients with stage T1a prostate cancer. *J Chin Med Assoc*. 66(4):236-240.
 - 16) **Cloos PA, Lyubimova N, Solberg H, Qvist P, Christiansen C, Byrjalsen I, Christgau S (2004):** An immunoassay for measuring fragments of newly synthesized collagen type I produced during metastatic invasion of bone. *Clin Lab*. 50(5-6):279-289.
 - 17) **Coleman RE (2006):** Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 12(20 Pt 2):6243-6249.
 - 18) **Coman I, Crişan N, Petrut B, Bungărdean C, Cristea T, Crişan D (2007):** Hepatic and skin metastases after laparoscopic radical prostatectomy for prostate cancer. *J Gastrointestin Liver Dis*. 16(3):333-335.
 - 19) **Connolly D, Black A, Murray LJ, Napolitano G, Gavin A, Keane PF (2007):** Methods of Calculating Prostate-Specific Antigen Velocity. *Eur Urol*. 52(4):1044-1050.

-
- 20) **Cooper EH, Whelan P, Purves D (1994):** Bone alkaline phosphatase and prostate-specific antigen in the monitoring of prostate cancer. *Prostate*. 25(5):236-242.
- 21) **Cox B, Sneyd MJ, Paul C, Delahunt B, Skegg DC (2002):** Vasectomy and risk of prostate cancer. *JAMA*. 287(23):3110-3115.
- 22) **Deger S, Boehmer D, Roigas J, Schink T, Wernecke KD, Wiegel T, Hinkelbein W, Budach V, Loening SA (2005):** High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *Eur Urol*. 47(4):441-448.
- 23) **De la piedra C, Castro-Errecaborde NA, Traba ML, Méndez-Dávila C, García-Moreno C, Rodriguez de Acuña L, Rodriguez-Molina J (2003):** Bone remodeling markers in the detection of bone metastases in prostate cancer. *Clin Chim Acta*. 331(1-2):45-53.
- 24) **Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J (2000):** The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 11 Suppl 6:S2-17.
- 25) **Demers LM, Costa L, Lipton A (2000):** Biochemical markers and skeletal metastases. *Cancer*. 88(12 Suppl):2919-2926.
- 26) **Denis L, Murphy GP (1993):** Overview of phase III trials on combined androgen treatment in patients with metastatic prostate cancer. *Cancer*. 72(12 Suppl):3888-3895.
- 27) **Denis LJ, Murphy GP, Schröder FH (1995):** Report on the consensus workshop on screening and global strategy for prostate cancer. *Cancer*. 75:1187-1207.
- 28) **Desfemmes FR, Deligne E, Ghoundale O, Labarthe P, Berlizot P, Houlgatte A (2008):** Correct use of prostate-specific antigen in office practice. *Prog Urol*. 18(1):41-45.

-
- 29) **Dhom G (1976):** Pathology and classification of prostatic carcinoma. *Prog Clin Biol Res.* 6:111-121.
- 30) **Diamond T, Campbell J, Bryant C, Lynch W (1998):** The effect of combined androgen blockade on bone turnover and bone mineral densities in men treated for prostate carcinoma: longitudinal evaluation and response to intermittent cyclic etidronate therapy. *Cancer.* 83:1561-1566.
- 31) **Divisi D, Di Tommaso S, Salvemini S, Garriamone M, Crisci R (2006):** Diet and cancer. *Acta Biomed.* 77(2):118-123.
- 32) **Djavan B, Margreiter M (2007):** Biopsy standards for detection of prostate cancer. *World J Urol.* 25(1):11-17.
- 33) **Drago JR, Mostofi FK, Lee F (1987):** Introductory remarks and workshop summary. *Urology.* 34:2-3.
- 34) **Duncan W, Warde P, Catton CN, Munro AJ, Lakier R, Gadalla T, Gospodarowicz MK (1993):** Carcinoma of the prostate: results of radical radiotherapy (1970-1985). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 26(2):203-210.
- 35) **Ellinger S, Ellinger J, Stehle P (2006):** Tomatoes, tomato products and lycopene in the prevention and treatment of prostate cancer: do we have the evidence from intervention studies? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 9(6):722-727.
- 36) **Ellis WJ, Brawer MK (1994):** The significance of isoechoic prostatic carcinoma. *J Urol.* 152(6 Pt 2):2304-2307.
- 37) **Eyre DR (1997):** Bone biomarkers as tools in osteoporosis management. *Spine.* 22(24 Suppl):17-24.
- 38) **Fang J, Metter EJ, Landis P, Chan DW, Morrell CH, Carter HB (2001):** Low levels of prostate-specific antigen predict long-term risk of prostate cancer: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology.* 58(3):411-416.

-
- 39) **Feyaerts A, Delree A, Lorge F, Opsomer RJ, Wese FX, Van Cangh PJ, Draguet AP, Cosyns JP (1997):** Recurrence following radical surgery for prostatic cancer. Analysis of clinical, biological and anatomo-pathological prognostic factors. *Acta Urol Belg.* 65(1):11-18.
- 40) **Fledelius C, Johnsen AH, Cloos PA, Bonde M, Qvist (1997):** Characterization of urinary degradation products derived from type I collagen. Identification of a beta-isomerized Asp-Gly sequence within the C-terminal telopeptide (alpha1) region. *J Biol Chem.* 272(15):9755-9763.
- 41) **Fohr B, Dunstan CR, Seibel MJ (2003):** Clinical review 165: Markers of bone remodeling in metastatic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 88(11):5059-5075.
- 42) **Fuller K, Kirstein B, Chambers TJ (2007):** Regulation and enzymatic basis of bone resorption by human osteoclasts. *Clin Sci (Lond).* 112(11):567-575.
- 43) **Garnero P, Buchs N, Zekri J, Rizzoli R, Coleman RE, Delmas PD (2000):** Markers of bone turnover for the management of patients with bone metastases from prostate cancer. *Br J Cancer.* 82(4):858-864.
- 44) **Gineyts E, Cloos PA, Borel O, Grimaud L, Delmas PD, Garnero P (2000):** Racemization and isomerization of type I collagen C-telopeptides in human bone and soft tissues: assessment of tissue turnover. *Biochem J.* 345 Pt 3:481-485.
- 45) **Giovannucci, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Ascherio A, Chute CC, Willett WC (1993):** A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 85(19):1571-1579.
- 46) **Gleason DF (1966):** Classification of prostatic carcinomas: *Cancer Chemother Rep.* 50(3):125-128.
- 47) **Goeman L, Joniau S, Ponette D, Van der Aa F, Roskams T, Oyen R, Van Poppel H (2003):** Is low-grade prostatic intraepithelial neoplasia a risk factor for cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 6(4):305-310.

-
- 48) **Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, Yeates D (2005):** Cancer and cardiovascular disease after vasectomy: an epidemiological database study. *Fertil Steril.* 84(5):1438-1443.
- 49) **Gontero P, Marchioro G, Pisani R, Zaramella S, Sogni F, Kocjancic E, Mondaini N, Bonvini D, Tizzani A, Frea B (2007):** Is radical prostatectomy feasible in all cases of locally advanced non-bone metastatic prostate cancer? Results of a single-institution study. *Eur Urol.* 51(4):922-930.
- 50) **Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, van der Kwast TH, Schroder FH (2007):** Screening for prostate cancer at low PSA range: the impact of digital rectal examination on tumor incidence and tumor characteristics. *Prostate.* 67(2):154-161.
- 51) **Grammaticos P (2004):** Diagnostic and prognostic value of serum prostate specific antigen in prostate carcinoma. *Hell J Nucl Med.* 7(3):146-148.
- 52) **Grignon DJ, Sakr WA (1996):** Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate: a critical review. *Eur Urol* 30:206-211.
- 53) **Gronberg H, Damber L, Damber JE (1996):** Total food consumption and body mass index in relation to prostate cancer risk: a case-control study in Sweden with prospectively collected exposure data. *J Urol.* 155(3):969-974.
- 54) **Guisse TA, Mohammad KS, Clines G, Stebbins EG, Wong DH, Higgins LS, Vessella R, Corey E, Padalecki S, Suva L, Chirgwin JM (2006):** Basic Mechanisms Responsible for Osteolytic and Osteoblastic Bone Metastases. *Clinical Cancer Research* Vol. 12, 6213s-6216s.
- 55) **Hara N, Kitamura Y, Saito T, Komatsubara S (2006):** Total and free prostate-specific antigen indexes in prostate cancer screening: value and limitation for Japanese populations. *Asian J Androl.* 8(4):429-434.
- 56) **Harisinghani MG, Weissleder R (2004):** Sensitive, noninvasive detection of lymph node metastases. *PLoS Med.* 1(3):e66.

-
- 57) **Hautmann R, Huland H (2006):** Urologie. 3. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York. Springer Verlag. Seite 82-83, Seite 234-240.
- 58) **Hegele A, Wahl HG, Schrader AJ, Sevinc S, Koliva L, Hofmann R, Olbert P (2006):** Comparison of serum bone turnover markers and pain scores in bone metastases due to hormonrefractory prostate cancer (HRPCA); Effects of combined and repeated zoledronic acid and docetaxel-based chemotherapy. Eur Urol Suppl; 5(2):55.
- 59) **Hegele A, Wahl HG, Varga Z, Sevinc S, Koliva L, Schrader AJ, Hofmann R, Olbert P (2007):** Biochemical markers of bone turnover in patients with localized and metastasized prostate cancer. BJU Int. 99(2):330-334.
- 60) **Helpap B, Bocking A, Dhom G, Faul P, Kastendieck H, Leistenschneider W, Muller HA (1985):** Classification, histological and cytological grading and assessment of regression grading in prostatic carcinomas. A recommendation of the Pathologic-urological Task Force on Prostatic Carcinoma. Pathologe. 6(1):3-7.
- 61) **Helpap B (1998):** Pathologie. In: Helpap B, Rübber H, Hrsg. Prostatakarzinom. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, Seite 69.
- 62) **Hisasue S, Takahashi A, Kato R, Shimizu T, Masumori N, Itoh N, Tsukamoto T (2004):** Early and late complications of radical retropubic prostatectomy: experience in a single institution. Jpn J Clin Oncol. 34(5):274-279.
- 63) **Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT (2007):** Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. Radiology. 243(1):28-53.
- 64) **Humphrey PA (2004):** Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. Mod Pathol. 17(3):292-306.

-
- 65) **Isen K, Kupeli B, Sinik Z, Sozen S, Bozkirli I (1999):** Antibiotic prophylaxis for transrectal biopsy of the prostate: a prospective randomized study of the prophylactic use of single dose oral fluoroquinolone versus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Int Urol Nephrol.* 31(4):491-495.
- 66) **Issa MM, Zasada W, Ward K, Hall JA, Petros JA, Ritenour CW, Goodman M, Kleinbaum D, Mandel J, Marshall FF (2006):** The value of digital rectal examination as a predictor of prostate cancer diagnosis among United States Veterans referred for prostate biopsy. *Cancer Detect Prev.* 30(3):269-275.
- 67) **Ito H, Nishimura T, Abe H, Oka F, Miura T, Uchikoba T, Oaki Y (2000):** Adenocarcinoma of the prostate with ectopic antidiuretic hormone production: a case report. *Hinyokika Kiyo.* 46(7):499-503.
- 68) **Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJ (1996):** Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1 weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol.* 167(6):1503-1507.
- 69) **Juárez-Albarrán AC, Juárez-Gámez CA (2008):** Vaccine against human papilloma virus. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 46(6):631-637.
- 70) **Jung K, Lein M, Stephan C, Von Hösslin K, Semjonow A, Sinha P, Loening SA, Schnorr D (2004):** Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: diagnostic and prognostic implications. *Int J Cancer.* 111(5):783-791.
- 71) **Jung K, Stephan C, Semjonow A, Lein M, Schnorr D, Loening (2003):** Serum osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor κ B ligand as indicators of disturbed osteoclastogenesis in patients with prostate cancer. *J Urol* 170:2302-2305.
- 72) **Kadler K (1994):** Extracellular matrix. 1: fibril-forming collagens. *Protein Profile.* 1(5):519-638.
- 73) **Kataja VV, Bergh J (2005):** ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer. *Ann Oncol* 16 (suppl 1):i34-i36.

-
- 74) **Keck AV, Pecherstorfer M (2003):** Knochenstoffwechsel bei malignen Erkrankungen. *Journal für Mineralstoffwechsel*. 10(2):6-11.
- 75) **Kessler TM, Burkhard FC, Studer UE (2007):** Nerve-sparing open radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol*. 51(1):90-97.
- 76) **Koopmans N, de Jong IJ, Breeuwsma AJ, van der Veer E (2007):** Serum bone turnover markers (PINP and ICTP) for the early detection of bone metastases in patients with prostate cancer: a longitudinal approach. *J Urol*. 178(3 Pt 1):849-853.
- 77) **Kroepfl D, Loewen H, Roggenbuck U, Musch M, Klevecka V (2006):** Disease progression and survival in patients with prostate carcinoma and positive lymph nodes after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int*. 97(5):985-991.
- 78) **Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD (2006):** Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. (4):CD006019.
- 79) **Kundu SD, Roehl KA, Yu X, Antenor JA, Suarez BK, Catalona WJ (2007):** Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness. *J Urol*. 177(2):505-509.
- 80) **Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA (2002):** Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol*. 20(16):3376-3385.
- 81) **Landis SH, Murray T, Bolden S (1998):** Cancer Statistics, 1998. *CA Cancer J Clin*. 48:6-29.
- 82) **Latchamsety KC, Borden LS Jr, Porter CR, Lacrampe M, Vaughan M, Lin E, Conti N, Wright JL, Corman JM (2007):** Experience improves staging accuracy of endorectal magnetic resonance imaging in prostate cancer: what is the learning curve? *Can J Urol*. 14(1):3429-3434.

-
- 83) **Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger RS Jr.(2001):** A prospective cohort study of physical activity and body size in relation to prostate cancer risk (United States). *Cancer Causes Control*. 12(2):187-193.
- 84) **Lee j, Demissie K, Lu SE, Rhoads GG (2007):** Cancer incidence among Korean-American immigrants in the United States and native Koreans in South Korea. *Cancer Control*. 14(1):78-85.
- 85) **Leeming DJ, Alexandersen P, Karsdal MA, Qvist P, Schaller S, Tankó LB (2006c):** An update on biomarkers of bone turnover and their utility in biomedical research and clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 62(10):781-792.
- 86) **Leeming DJ, Dellling G, Koizumi M, Henriksen K, Karsdal MA, Li B, Qvist P, Tankó LB, Byrjalsen I (2006b):** Alpha CTX as a biomarker of skeletal invasion of breast cancer: immunolocalization and the load dependency of urinary excretion. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 15(7):1392-1395.
- 87) **Leeming DJ, Koizumi M, Byrjalsen I, Li B, Qvist P, Tanko LB (2006a):** The relative use of eight collagenous and noncollagenous markers for diagnosis of skeletal metastases in breast, prostate, or lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 15(1):32-38.
- 88) **Lein M, Wirth M, Miller K, Eickenberg HU, Weissbach L, Schmidt K, Haus U, Stephan C, Meissner S, Loening SA, Jung K (2007):** Serial Markers of Bone Turnover in Men with Metastatic Prostate Cancer Treated with Zoledronic Acid for Detection for Bone Metastases Progression. *Eur Urol*. 52(5):1381-1387.
- 89) **Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Urologie (2002):** Leitlinie zur PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik (Kurzfassung). *Der Urologe [A]* 41:509-513, Springer-Verlag, (Vollversion) Deutsche Krebsgesellschaft.
- 90) **Luboldt HJ, Rübben H (2000):** PSA-Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Der Urologe [A]* 39:22-26, Springer-Verlag.

-
- 91) **Martinez AA, Demanes DJ, Galalae R, Vargas C, Bertermann H, Rodriguez R, Gustafson G, Altieri G, Gonzalez J (2005):** Lack of benefit from a short course of androgen deprivation for unfavourable prostate cancer patients treated with an accelerated hypofractionated regime. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 62(5):1322-1331.
- 92) **Martorana G, Manferrari F, Bertaccini A, Malizia M, Palmieri F, Severini E, Vitullo G (2004):** Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation in the early phase of the learning curve comparing to retropubic approach. *Arch Ital Urol Androl.* 76(1):1-5.
- 93) **Mauri D, Pentheroudakis G, Tolis C, Chojnacka M, Pavlidis N (2005):** Inflammatory prostate cancer: an underestimated paraneoplastic clinical manifestation. *Urol Oncol.* 23(5):318-322.
- 94) **Meikle AW, Stanish WM (1982):** Familial prostatic cancer risk and low testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 54(6):1104-1108.
- 95) **Meyer F, Tetu B, Bairati I, Lacombe L, Fradet Y (2006):** Prostatic intraepithelial neoplasia in TURP specimens and subsequent prostate cancer. *Can J Urol.* 13(5):3255-3260.
- 96) **Miller K, Borgermann C, Thuroff J, Albers P, Wirth M (2006):** Therapeutic options for hormone-refractory prostate cancer. *Der Urologe [A].* 45(5):580, 582-585.
- 97) **Mirone V, Imbimbo C, Palmieri A, Longo N, Fusco F (2003):** Erectile dysfunction after surgical treatment. *Int J Androl.* 26(3):137-140.
- 98) **Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ Jr. (1976):** Problems in pathologic diagnosis of prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 3:161-169.
- 99) **Moul JW (2000):** Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol.* 163(6):1632-1642.

-
- 100) **Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL, Haller S, Schneede P, Scheidler JE, Schmeller N, Hofstetter AG, Reiser MF (2002):** Likelihood of prostate cancer based on prostate-specific antigen density by MRI: retrospective analysis. *J Comput Assist Tomogr.* 26(3):432-437.
- 101) **Nasr R, Goldenberg SL (2001):** Rising prostate specific antigen after radical prostatectomy: a case based review. *Can J Urol.* 8(4):1306-1313.
- 102) **Nishida S, Masumori N, Fukuta F, Takahashi A, Itoh N, Tsukamoto T (2006):** Clinical course of patients with negative initial prostate biopsy. *Hinyokika Kiyo.* 52(7):523-526.
- 103) **Norberg M (1994):** Transrectal ultrasound and core biopsies for the diagnosis of prostate cancer. A study of pretreatment investigation strategy for patients with suspected prostate cancer. *Acta Radiol Suppl.* 393:1-21.
- 104) **Nordic Bioscience Diagnostics / IDS** (Immunodiagnostic Systems Holdings PLC, Großbritannien).
- 105) **Nunez Lopez AV, Ojea Calvo A, Dominguez Freire F, Alonso Rodrigo AE, Rodriguez Iglesias B, Benavente Delgado J, Barros Rodriguez JM (2003):** Clinical and biological progression of incidental prostatic cancer (Stage T1a). *Actas Urol Esp.* 27(5):345-349.
- 106) **Ogawa O, Shichiri Y, Ohnishi H, Yoshida O (1996):** Usefulness of ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis and treatment of localized prostate cancer. *Hinyokika Kiyo.* 42(10):805-810.
- 107) **Otto T, Seegenschmiedt MH, Rubben H (2000):** Therapy of prostate carcinoma. Age, general health status and stage determine choice of therapy. *MMW Fortschr Med.* 142(11):32-34.
- 108) **Park S, Shinohara K, Grossfeld GD, Carroll PR (2001):** Prostate cancer detection in men with prior high grade prostatic intraepithelial neoplasia or atypical prostate biopsy. *J Urol.* 165(5):1409-1414.

-
- 109) **Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005):** Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 55:74-108.
- 110) **Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC (1993):** The use of prostatic-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol.* 150(1):110-114.
- 111) **Pollack A, Lankford S, Zagars GK, Babaian RJ (1996):** Prostate specific antigen density as a prognostic factor for patients with prostate carcinoma treated with radiotherapy. *Cancer.* 77(8):1515-1523.
- 112) **Pollard M, Suckow MA (2006):** Dietary prevention of hormone refractory prostate cancer in Lobund-Wistar rats: a review of studies in a relevant animal model. *Comp Med.* 56(6):461-467.
- 113) **Presti JC Jr, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K (2000):** The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol.* 163(1):163-166.
- 114) **Ragde H, Grado GL, Nadir B, Elgamal AA (2000):** Modern prostate brachytherapy. *CA Cancer J Clin.* 50(6):380-393.
- 115) **Reiter W, Stieber P, Oberneder R, Liedl B (2000):** Labor Aktuell II.
- 116) **Rinnab L, Küfer R, Hautmann RE, Volkmer BG, Straub M, Blumstein NM, Gottfried HM (2005):** Innovative concepts in early cancer detection and staging of localized prostate cancer. *Urologie.* 44:1262-1276.
- 117) **Rohde V, Wasern J, Krupp A, Katalinic A (2007):** Robert Koch Institut: Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 36 - Prostataerkrankungen.
- 118) **Rorvik J, Halvorsen OJ, Servoll E, Haukaas S (1994):** Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *Br J Urol.* 73(1):65-69.

-
- 119) **Ross PD, Knowlton W. (1998):** Rapid bone loss is associated with increase levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res.* 13(2):297-302.
- 120) **San Francisco IF, Olumi AF, Kao J, Rosen S, DeWolf WC (2003):** Clinical management of prostatic intraepithelial neoplasia as diagnosed by extended needle biopsies. *BJU Int.* 91(4):350-354.
- 121) **Schmidt M, Eckel R, Engel J, Schubert-Fritschle G, Tretter W, Hölzel D (2001):** Tumorregister München: Jahresbericht 2000 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München. Schwerpunkt: Ösophagus, Magen, Prostata. München: Zuckerschwerdt; Seite 74.
- 122) **Schoeneich G, Muller SC, Palmedo H (1998):** Indications for nuclear medicine therapy in advanced prostate carcinoma. *Der Urologe [A].* 37(2):162-166.
- 123) **Schoenfield L, Jones JS, Zippe CD, Reuther AM, Klein E, Zhou M, Magi-Galluzzi C (2007):** The incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical glands suspicious for carcinoma on first-time saturation needle biopsy, and the subsequent risk of cancer. *BJU Int.* 99(4):770-774.
- 124) **Schrijvers D (2007):** Androgen-independent prostate cancer. *Recent Results Cancer Res.* 175:239-249.
- 125) **Scutellari PN, Addonisio G, Righi R, Giganti M (2000):** Diagnostic imaging of bone metastases. *Radiol Med (Torino).* 100(6):429-435.
- 126) **Seibel MJ (2000):** Molecular markers of bone turnover: biochemical, technical and analytical aspects. *Osteoporos Int.* 11 Suppl 6:S18-29.
- 127) **Sharifi N, Dahut WL, Steinberg SM, Figg WD, Tarassoff C, Arlen P, Gulley JL (2005):** A retrospective study of the time to clinical endpoints for advanced prostate cancer. *BJU Int.* 96(7):985-989.

-
- 128) **Sheldon CA, Williams RD, Fraley EE (1980):** Incidental Carcinoma of the Prostate: A Review of the Literature and Critical Reappraisal of Classification. J.Urol. 124(5):626-631.
- 129) **Siegsmund M, Alken P, Ebbel M, Schmoll J (1998):** Empfehlungen für die standardisierte Therapie und Nachsorge: Das Prostatakarzinom, 2. überarbeitete Auflage. Tumorzentrum Heidelberg/Mannheim.
- 130) **Sieverding M, Matterne U, Ciccarello L, Luboldt HJ (2008):** Early detection of prostate cancer in Germany. A Study of a representative random sample of the population. Der Urologe [A]. 47(9):1233-1238.
- 131) **Sobin LH, Wittekind C (2002):** Classification of malignant tumours, 6th edn. New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto: Wiley-Liss. 184-187.
- 132) **Soloway MS, Hardemann SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S, Moinuddin M (1988):** Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. Cancer. 61(1):195-202.
- 133) **Song JM, Kim CB, Chung HC, Kane RL (2005):** Prostate-specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography: a meta-analysis for this diagnostic triad of prostate cancer in symptomatic korean men. Yonsei Med J. 46(3):414-424.
- 134) **Stachon A (2005):** Significance of the PSA-concentration for the detection of prostate cancer. Pathologe. 26(6):469-472.
- 135) **Strohmaier WL, Keller T, Bichler KH (1999):** Follow-up in prostate cancer patients: which parameters are necessary? Eur Urol. 35(1):21-25.
- 136) **Stübinger SH, Wilhelm R, Kaufmann S, Döring M, Hautmann S, Jünemann KP, Galalae R (2008):** Brachytherapy of prostate cancer. Urologe A. 47(3):284-290.
- 137) **Sugama Y, Uji M, Matsushita H (2003):** Two cases of prostate cancer found primarily from lung metastatic lesions. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 41(10):733-738.

-
- 138) **Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, Meier R, Malmgren JA (2003):** Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 57(4):944-952.
- 139) **Tang J, Li X, Wang N, Zhang S, Lin Q, Li J, Shi H (2005):** Correlation between hypoechoic nodules on ultrasonography and benign hyperplasia in the prostatic outer gland. *J Ultrasound Med.* 24(4):483-488.
- 140) **Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. (2004):** Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 350(22):2239-2246.
- 141) **Tward JD, Lee CM, Pappas LM, Szabo A, Gaffney DK, Shrieve DC (2006):** Survival of men with clinically localized prostate cancer treated with prostatectomy, brachytherapy, or no definitive treatment: impact of age at diagnosis. *Cancer.* 107(10):2392-2400.
- 142) **Valeri A, Cormier L, Moineau MP, Cancel-Tassin G, Azzouzi R, Doucet L, Baschet F, Cussenot I, L'Her J, Berthon P, Mangin P, Cussenot O, Morin JF, Fournier G (2002):** Targeted screening for prostate cancer in high risk families: early onset is a significant risk factor for disease in first degree relatives. *J Urol.* 168(2):483-487.
- 143) **Von Knobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heidenreich A, Hofmann R (2002):** Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomized trial. *Eur Urol.* 41(5):508-514.
- 144) **Vukotic V, Cerovic S, Kozomara M, Lazic M (2005):** The predictive value of PSA in diagnosis of prostate cancer in non screened population. *Acta Chir Iugosl.* 52(4):81-87.
- 145) **Walsh PC, Donker PJ (1982):** Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol.* 128:492-497.

-
- 146) **Watanabe H, Kato H, Kato T, Masayoshi M (1968):** Diagnostic application of the ultrasonotomography for the prostate. *Jpn J Urol.* 59:273-279.
- 147) **Yap BK, Choo R, Deboer G, Klotz L, Danjoux C, Morton G (2003):** Are serial bone scans useful for the follow-up of clinically localized, low to intermediate grade prostate cancer managed with watchful observation alone? *BJU Int.* 91(7):613-617.
- 148) **Zelevsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, Ciezki JP, Zietman AL, Pisansky TM, Elshaikh M, Horwitz EM (2007):** Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 67(2):327-333.
- 149) **Zhu L, Leinonen J, Zhang WM, Finne P, Stenman UH (2003):** Dual-label immunoassay for simultaneous measurement of prostate-specific antigen (PSA)- alpha1-antichymotrypsin complex together with free or total PSA. *Clin Chem.* 49(1):97-103.

VII. Abbildungsverzeichnis

1. **Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (2002):** Krebs in Deutschland. 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken.
2. **Bonkhoff H, Meyer-Hauser U:** Referenzzentrum für Prostata- und Uropathologie, Berlin
Schematische Darstellung des histologischen Gradings (Gleason Score):
<http://www.prostapath.org/deutsch/d-glschule.html>
3. **Helpap B (1998):** Pathologie. In: Helpap B, Rübben H, Hrsg. Prostatakarzinom. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, Seite 69.
4. **Departement of urology, Addenbrooke's hospital, Cambridge (2007)**
http://www.camurology.org.uk/imgs/content/dv_staging.jpg
5. **Nordic Bioscience Diagnostics (Herlev, Dänemark) / IDS (Immunodiagnostics Systems Holdings PLC, Großbritannien).**
- 6./7. **Fledelius C, Johnsen AH, Cloos PA, Bonde M, Qvist P (1997):** Characterization of urinary degradation products derived from type I collagen. Identification of a beta-isomerized Asp-Gly sequence within the C-terminal telopeptide (alpha1) region. J Biol Chem. 272(15):9755-9763.
8. **Traba ML, Calero JA, Méndez-Dávila C, García-Moreno C, de la Piedra C (1999):** Different Behaviors of Serum and Urinary CrossLaps ELISA in the Assessment of Bone Resorption in Healthy Girls. Clinical Chemistry. 45(5):682-683.
9. **Leeming DJ, Koizumi M, Byrjalsen I, Li B, Qvist P, Tanko LB (2006a):** The relative use of eight collagenous and noncollagenous markers for diagnosis of skeletal metastases in breast, prostate, or lung cancer patients. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 15(1):32-38.

VIII. Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Axel Hegele, meinem Doktorvater. Seine Idee war der Grundstein und gab die Anregung zur Entstehung dieser Arbeit. Ich danke ihm sehr für seine geduldige und gewissenhafte Art, mit der er mich in die spezifischen Fragestellungen sowie Thematiken des Knochenstoffwechsels einführte. Seine Fähigkeit mich zu motivieren und anhaltend während der Durchführung meiner Arbeit zu unterstützen ist es zu verdanken, dass ich auf dem wissenschaftlichen Neuland nicht den Boden unter den Füßen verloren habe. Insbesondere möchte ich mich auch herzlich für seinen Einsatz bedanken, mich während des Bearbeitungszeitraums meiner Disseration für den Nachwuchsförderungspreis „Die Besten für die Urologie 2008“ im Rahmen der 60. Jahrestagung der Gesellschaft für Urologie e.V. in Stuttgart vorzuschlagen. Das Stipendium mit der Reise dorthin war eine eindrucksvolle und sehr lehrreiche Erfahrung.

Desweiteren möchte ich mich bei der gesamten Forschungsgruppe der Klinik für Urologie bedanken, die ebenfalls einen entscheidenden Beitrag zur Realisierung dieses Projekts beigetragen hat.

Herrn Prof. Dr. med. Rainer Hofmann, Direktor der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums Marburg und Gießen, Standort Marburg, danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit in den Einrichtungen seines Instituts zu verwirklichen.

Weiterhin möchte ich mich besonders beim gesamten Team des Zentralarchivs des Universitätsklinikums Marburg bedanken, das mir mit viel Geduld die zahlreichen Patientenakten zur Verfügung stellte.

Ein persönliches Dankeschön gilt meiner Freundin Rebecca Grouls und meinen Eltern für die Geduld und endlose Unterstützung.

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren:

Prof. Dr. Arnold (Innere Medizin)
Prof. Dr. Aumüller (Anatomie)
Prof. Dr. Dr. Basler (Medizinische Psychologie)
Prof. Dr. Baum (Allgemeinmedizin)
Prof. Dr. Czubayko (Pharmakologie)
Prof. Dr. Dr. Daut (Physiologie)
Prof. Dr. Fuchs-Winkelmann (Orthopädie)
Prof. Dr. Grzeschik (Humangenetik)
Prof. Dr. Hertl (Dermatologie)
Prof. Dr. Hofmann (Urologie)
Prof. Dr. Klose (Radiologie)
Dr. Kolb-Niemann (Psychosomatik und Psychotherapie)
Prof. Dr. Koolman (Biochemie)
Prof. Dr. Kretschmer (Transfusionsmedizin)
Prof. Dr. Krieg (Psychiatrie)
Prof. Dr. Kroll (Augenheilkunde)
Prof. Dr. Lill (Biologie)
Prof. Dr. Lohoff (Mikrobiologie und Immunologie)
Prof. Dr. Maier (Kinderheilkunde)
Prof. Dr. Moll (Pathologie)
Prof. Dr. Dr. Müller (Ökologisches Stoffgebiet)
Prof. Dr. Oertel (Neurologie)
Prof. Dr. Dr. Remschmidt (Kinder- und Jugendpsychiatrie)
Prof. Dr. Renz (Klinische Chemie)
Prof. Dr. Rothmund (Chirurgie)
Prof. Dr. Schäfer (Biometrie und Epidemiologie)
Prof. Dr. Wagner (Gynäkologie und Geburtshilfe)
Prof. Dr. Werner (Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde)
Prof. Dr. Wulf (Anästhesie und Intensivtherapie)

Teile der vorliegenden Arbeit wurden in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

Originalien:

Leeming DJ, Hegele A, Byrjalsen I, Hofmann R, Qvist P, Karsdal MA, Schrader AJ, Wagner R, Olbert P (2008): Biochemical markers for monitoring response to therapy: evidence for higher bone specificity by a novel marker compared with routine markers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 17(5):1269-1276

Publizierte Abstracts:

Hegele A, Olbert P, Schrader AJ, Wagner R, Hofmann R, Leeming DJ (2008): Evaluation of non-isomerized c-telopeptide fragments of type-I collagen (alpha-CTX) as a novel marker of bone metabolism in patients with localized, metastasized and hormone refractory prostate cancer (PCA). *Eur Urol Suppl*; 7(3):206
(Jahreskongress der European Association of Urology 2008, Madrid)

Hegele A, Olbert P, Schrader AJ, Wagner R, Hofmann R, Leeming DJ (2008): Evaluation of non-isomerized c-telopeptide fragments of type-I collagen (alpha-CTX) as a novel marker of bone metabolism in patients with localized, metastasized and hormone refractory prostate cancer (PCA). *J. Urol*; 179(4):182
(Annual meeting of the American Urological Association of Urology 2008, Orlando), gewürdigt als **“Highlight of the Day”** und **“Take home message”**

Hegele A, Olbert P, Schrader AJ, Hofmann R, Wagner R, Leeming DJ (2008): Evaluation of non-isomerized c-telopeptide fragments of type-I collagen (Alpha-CTX) as a novel marker of bone metabolism in patients with localized, metastasized and hormone refractory prostate cancer (PCA). Der Urologe; 47(Suppl.1):17
(60. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie 2008, Stuttgart)

Kongressbeiträge:

Wagner R, Hegele A, Leeming DJ, Sevinc S, Olbert P, Hofmann R (2007): Evaluation des nicht-isomierten C-Telopeptid-Fragmentes des Typ I Kollagens (Alpha-CTX) als Marker des Knochenstoffwechsels bei Patienten mit lokalisiertem, metastasiertem und hormonrefraktärem Prostatakarzinom.
Jahrestagung der Mitteldeutschen Urologenvereinigung 2007, Altötting

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Reinhold Julian Christoph Wagner
Kontakt	Am Loisachbogen 11, 82515 Wolfratshausen Tel. 08171/2385027 reiniwagner@web.de
Geburtsdatum	25.06.1982
Geburtsort	Bad Tölz
Familienstand	ledig, keine Kinder

Bildungsweg/ Studium

09.1988-07.1992	Grundschule Bad Heilbrunn
09.1992-06.2001	Gymnasium Penzberg Allgemeine Hochschulreife Note: 2,1
01.10.2002	Beginn des Studiums der Humanmedizin
10.2002-09.2002	Vorklinischer Studienabschnitt an der Philipps-Universität Marburg
08.09.2009	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Note: 2,66
10.2004-06.2009	Klinischer Studienabschnitt an der Philipps-Universität Marburg
18.06.2009	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Note: sehr gut (1,5)
08.07.2009	Approbation als Arzt
Seit 01.09.2009	Assistenzarzt für Innere Medizin Privatklinik Dr. Schindlbeck, Herrsching/Ammersee

Wehrdienst

07.2001-08.2001	Allgemeine Grundausbildung beim Luftwaffenausbildungsregiment 3 in Mengen
09.2001-03.2002	Luftwaffensicherungssoldat in Lagerlechfeld Letzter Dienstgrad: Obergefreiter

Praktisches Jahr

09.08.-09.12.2007	Abteilung für Chirurgie Kantonsspital Münsterlingen, Schweiz
10.12.07-30.03.08	Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie Universitätsklinikum Marburg
31.03.-20.07.2008	Zentrum für Innere Medizin Universitätsklinikum Marburg

Auszeichnungen

24.09 - 27.09.2008	Stipendium und Nachwuchsförderungspreis „Die Besten für die Urologie 2008“ verliehen von der Deutschen Gesellschaft für Urologie im Rahmen der 60. Jahrestagung, Stuttgart
--------------------	---